

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

**Suppression von paroxysmalem
Vorhofflimmern durch bifokale
rechtsatriale Schrittmacherstimulation**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Lars Gerhardt

aus Frankfurt/Oder

Dekan Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. E. Fleck
2. Herr Prof. Dr. med. D. Andresen
3. Herr Prof. Dr. med. D. Pfeiffer

Datum der Promotion: 24.10.2005

Liebe Sarah,

nie hätte ich gedacht, dass Du vor dieser Arbeit das Licht der Welt erblickst.

Suppression von paroxysmalem Vorhofflimmern durch bifokale rechtsatriale Schrittmacherstimulation - Abstrakt

Vorhofflimmern ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung. Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos, die Einschränkung der Herzleistung und nicht zuletzt ein Verlust an Lebensqualität sind bedeutsame Folgen dieser Erkrankung. Bisherige pharmakologische Therapieansätze sind insbesondere beim paroxysmalem Vorhofflimmern nur von unzureichender Wirkung, so dass in letzter Zeit nicht-pharmakologische Therapieoptionen untersucht werden. Elektrophysiologische und klinische Untersuchungen legen nahe, dass bifokale rechtsatriale Schrittmacherstimulation die Rezidivhäufigkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern senken kann.

In der DUSTI-Studie (DUal-site STImulation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation) wurde untersucht, ob bifokale atriale Überstimulation die Rezidivhäufigkeit gegenüber unifokaler Überstimulation und lediglich antibradykarder Stimulation senken kann.

Hierzu wurden 19 Patienten (61 ± 12 Jahre, 14 männlich) mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einer Indikation zur Schrittmacherimplantation in eine prospektive, einfach-blinde, randomisierte Cross-over-Studie eingeschlossen. Ein herkömmlicher Zwei-Kammer-Schrittmacher, eine ventrikuläre Sonde und zwei über einen Y-Konnektor verbundene rechtsatriale Sonden, eine septal, die andere lateral wurden implantiert. Alle Patienten wurden zunächst 12 Wochen durch Programmierung einer Interventionsfrequenz von 50/min möglichst wenig atrial stimuliert. Danach wurden alle Patienten möglichst immer atrial stimuliert (Überstimulation mit 10/min über der Eigenfrequenz), in zufälliger Reihenfolge 12 Wochen bifokal (septal und lateral) und 12 Wochen unifokal (septal oder lateral).

Unter bifokaler Stimulation war die Vorhofflimmerlast ebenso groß wie unter unifokaler Stimulation ($6,20\% \pm 9,91\%$ vs. $6,15\% \pm 11,09\%$, Intention-to-treat-Analyse). In den Überstimulationsphasen zeigte sich ein Trend zur Abnahme der Vorhofflimmerlast gegenüber der Phase mit geringen atrialen Stimulationsraten ($6,15\% \pm 10,32\%$ vs. $8,84\% \pm 11,34\%$, $p=0,09$, Intention-to-treat-Analyse). Hinsichtlich der Anzahl der Vorhofflimmerepisoden, der Zeit bis zum Vorhofflimmerrezidiv und der Symptomatik fanden sich signifikante Unterschiede weder zwischen uni- und bifokaler Stimulation, noch zwischen Überstimulation und geringer atrialer Stimulation. Die verwendeten Methoden waren gut durchführbar und sicher. Die schrittmacherbasierte Vorhofflimmerdiagnostik erwies sich, vor allem durch die zusätzliche atriale Elektrode, als technisch kompliziert und teilweise fehlerbehaftet.

In einem nicht selektierten Patientenkollektiv ist die bifokale rechtsatriale Schrittmacherstimulation zur Rezidivprophylaxe des paroxysmalen Vorhofflimmerns nicht besser geeignet als unifokale Stimulation. Der höhere Aufwand der Implantation einer zweiten atrialen Sonde scheint nicht gerechtfertigt. Andere Studien müssen zeigen, ob bestimmte Patienten-Subgruppen von der bifokalen rechtsatrialen Stimulation profitieren.

Dual-site stimulation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation - (DUSTI-Trial) - abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia. It substantially increases the risk of stroke, impairs cardiac output and may lower the quality of life. Because pharmacotherapeutic approaches often yield unsatisfactory results - especially with paroxysmal atrial fibrillation, various non-pharmacological therapies have been studied. Electrophysiological and clinical research suggests, that dual-site atrial stimulation may suppress paroxysms of atrial fibrillation.

The DUSTI trial was designed to test the hypothesis that dual-site stimulation prevents atrial fibrillation better than single-site stimulation or support pacing.

Nineteen patients (61 ± 12 years, 14 male) with paroxysmal atrial fibrillation and a standard indication for pacemaker implantation were included in a prospective, single-blinded, randomized cross-over-trial. A conventional dual-chamber pacemaker with one ventricular and two atrial leads was implanted. Atrial leads were placed at the atrial septum and at the right atrial wall, and connected via a Y-connector to the atrial port. For the first twelve weeks patients only received support pacing (at 50 bpm). Afterwards patients received continuous atrial pacing (at 10 bpm above the intrinsic heart rate), 12 weeks dual-site pacing (septal and lateral) and 12 weeks single-site pacing (septal or lateral) in random order.

Atrial fibrillation burden was the same between dual-site pacing and single-site pacing ($6.20\% \pm 9.91\%$ vs. $6.15\% \pm 11.09\%$, intention-to-treat-analysis). A trend towards less atrial fibrillation with continuous pacing compared to support pacing was observed ($6.15\% \pm 10.32\%$ vs. $8.84\% \pm 11.34\%$, $p=0.09$, intention-to-treat-analysis). There was no significant difference in number of atrial fibrillation episodes, time to recurrence and symptoms, neither between dual- and single-site pacing, nor between continuous and support pacing. Dual-site pacing proved to be feasible and safe. The detection of atrial fibrillation by the pacemaker's diagnostic algorithms was, however, troubled by the additional atrial lead.

Dual-site pacing offers no further advantage to single-site pacing for prevention of atrial fibrillation recurrences in unselected patients. The implantation of an additional atrial lead in patients with paroxysmal atrial fibrillation, requiring a pacemaker, seems to be not justified. Future trials will investigate whether certain subgroups of patients will benefit from dual-site atrial pacing.

Keywords:

arrhythmia
atrial fibrillation
paroxysmal atrial fibrillation
therapy
pacing
dual-site pacing
dual-site right atrial pacing
clinical trial

Schlagworte:

Herzrhythmusstörung
Vorhofflimmern
paroxysmales Vorhofflimmern
Therapie
Herzschritmacher
dual-site Stimulation
bifokale rechtsatriale Schrittmacherstimulation
klinische Studie

Abkürzungen

AAT	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation im Vorhof, getriggert
AEGM	Atriales Elektrogramm
AHF	Atriale Hochfrequenzepisode
ASS	Acetylsalicylsäure
DDD	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation in Vorhof und Kammer, getriggert und mit Inhibition
DDDR	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation in Vorhof und Kammer, getriggert, mit Inhibition und frequenzadaptiv
DUSTI	dual-site stimulation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation
EKG	Elektrokardiogramm
INR	international normalized ratio
ITT	intention to treat
MS	mode-switch
PP	per protocol
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
SSS	sick-sinus-syndrome (Syndrom des erkrankten Sinusknotens)
TEE	Transösophageale Echokardiografie
VDI	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung in Vorhof und Kammer und Stimulation in der Kammer, mit Inhibition
VHF	Vorhofflimmern
VVI	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation in der Kammer, mit Inhibition
24 h-LZ-EKG	Vierundzwanzig-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramm

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Überblick	1
1.2	Klassifikation des Vorhofflimmerns	1
1.3	Bedeutung des Vorhofflimmerns	1
1.3.1	Epidemiologie	1
1.3.2	Ursachen des Vorhofflimmerns	2
1.3.3	Folgen des Vorhofflimmerns	3
1.4	Therapie des Vorhofflimmerns	4
1.5	Elektrophysiologie des Vorhofflimmerns und neue Therapieansätze	7
1.5.1	Elektrophysiologische Grundlagen	7
1.5.2	Elektrophysiologisches Substrat und Initiation von Reentrys	8
1.5.3	Fokales Vorhofflimmern	9
1.5.4	Elektrophysiologisches Remodeling	9
1.5.5	Klinische Implikationen	11
1.6	Präventive Schrittmacherstimulation	11
2	Patienten und Methoden	16
2.1	Patienten	16
2.2	Methoden	20
2.2.1	Uni- und bifokale Stimulation	20
2.2.1.1	Technisches Prinzip	20
2.2.1.2	Verifikation des Stimulationsortes	20
2.2.2	Diagnostik des Vorhofflimmerns	21
2.2.2.1	Grundlagen	21
2.2.2.2	Probleme der schrittmacherbasierten Vorhofflimmerdiagnostik	22
2.2.2.2.1	Undersensing	22
2.2.2.2.2	Oversensing	24
2.2.3	Studiendesign	27
2.2.4	Endpunkte der Studie	27
2.2.5	Präoperative Untersuchungen	27
2.2.6	Implantation	29
2.2.7	Run-In	30
2.2.8	Kontrolluntersuchungen	30
2.2.8.1	Ablauf der Kontrolluntersuchung	30
2.2.8.2	Abfrage des Schrittmacherspeichers	31

2.2.8.3	Kontrolle der Schrittmacherfunktion.....	31
2.2.8.4	Programmierung des Schrittmachers	32
2.2.9	Besondere Ereignisse.....	32
2.2.10	Studienende.....	32
2.2.11	Statistische Auswertung	32
3	Ergebnisse.....	34
3.1	<i>Evaluation der Methoden der DUSTI-Studie</i>	<i>34</i>
3.1.1	Allgemeine Studiendaten.....	34
3.1.2	Schrittmacherimplantation	34
3.1.3	Sicherheit und Eigenschaften der implantierten Sonden	34
3.1.3.1	Sicherheit der implantierten Sonden.....	34
3.1.3.2	Elektrische Messwerte bei Implantation	35
3.1.3.3	Elektrische Eigenschaften im Verlauf	35
3.1.4	Stimulationsorte	38
3.1.4.1	P-Wellen-Morphologien	38
3.1.4.2	Stimulationspolarität und Stimulationsort.....	39
3.1.4.3	Sicherheit der Stimulation	41
3.1.5	Überstimulation.....	42
3.1.6	Medikation	44
3.1.6.1	Antikoagulation.....	44
3.1.6.2	Antiarrhythmische Therapie	44
3.1.7	Diagnostik des Vorhofflimmerns.....	45
3.2	<i>Präventive Wirksamkeit der dual-site vs. single-site Überstimulation</i>	<i>48</i>
3.2.1	Vorbemerkungen	48
3.2.2	Vorhofflimmerlast.....	48
3.2.3	Vorhofflimmerepisoden.....	53
3.2.4	Rezidivfreie Zeit.....	56
3.2.5	Symptome.....	57
3.2.6	Sonstige Endpunkte.....	58
3.3	<i>Präventive Wirksamkeit der Überstimulation vs. backup-Stimulation</i>	<i>59</i>
3.3.1	Vorbemerkungen	59
3.3.2	Vorhofflimmerlast.....	59
3.3.3	Vorhofflimmerepisoden.....	61
3.3.4	Rezidivfreie Zeit.....	63
3.3.5	Symptome.....	64
3.3.6	Sonstige Endpunkte.....	65

4	Diskussion	66
4.1	<i>Sicherheit und Anwendbarkeit der Überstimulationsmethode.....</i>	66
4.1.1	Sicherheit der DUSTI-Studie	66
4.1.2	Sicherheit und Funktion der septalen Sonde	66
4.1.3	Ansteuerung der Elektroden - Auswahl des Stimulationsortes	67
4.1.4	Analyse der P-Wellen-Morphologie zur Verifikation des Stimulationsortes	68
4.1.5	Effizienz der Überstimulation	69
4.1.6	Endpunkte der Studie	70
4.1.7	Schrittmacherbasierte Diagnostik des Vorhofflimmerns.....	72
4.2	<i>Präventive Wirkung der dual-site Überstimulation.....</i>	73
4.2.1	Dual-site vs. single-site Stimulation.....	73
4.2.2	Elektrophysiologie der dual-site Stimulation.....	76
4.2.3	Überstimulation vs. backup-Stimulation	78
4.2.4	Gründe für die Ineffektivität der dual-site Stimulation in der DUSTI-Studie	80
4.3	<i>Limitationen der DUSTI-Studie</i>	82
4.4	<i>Schlussfolgerungen</i>	83

1 Einleitung

1.1 Überblick

Vorhofflimmern ist eine häufige Herzrhythmusstörung, die schwerwiegende Folgen haben kann. Bisherige, vor allem pharmakologische, Therapieoptionen führten nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Daher wurde in den letzten Jahren, auch durch das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie, eine Vielzahl von nicht-pharmakologischen Therapieansätzen entwickelt. Eines dieser innovativen Behandlungskonzepte ist die bifokale rechtsatriale Überstimulation, deren Sicherheit und Wirksamkeit in der DUSTI-Studie untersucht wurde.

1.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern kann nach ätiologischen oder elektrophysiologischen Gesichtspunkten und nach seiner klinischen Präsentation eingeteilt werden.¹ Letztere hat entscheidende Bedeutung für die therapeutische Strategie und steht dadurch im Vordergrund.² Erstmalig aufgetretenes (akutes) Vorhofflimmern wird dem länger bestehenden chronischen Vorhofflimmern gegenübergestellt. Tritt VHF immer wieder in kurzen (bis 24 h, maximal 7 Tage), selbstlimitierenden Episoden auf, spricht man von paroxysmalem Vorhofflimmern. Kann man den Sinusrhythmus nur durch Kardioversion wiederherstellen, liegt persistierendes Vorhofflimmern vor. Ist eine Kardioversion nicht mehr möglich oder nicht gewünscht, besteht permanentes Vorhofflimmern. Der Begriff chronisches Vorhofflimmern verliert aufgrund der Relevanz der Unterschiede zwischen paroxysmalem, persistierendem und permanentem VHF an Bedeutung, aber auch weil er als Gegenpol sowohl zu akutem VHF, als auch zu paroxysmalem VHF benutzt wurde. Der Trennung zwischen paroxysmalem und persistierendem VHF einerseits und persistierendem und permanentem VHF andererseits ist nicht immer scharf möglich. Paroxysmales VHF kann chronifizieren und in persistierendes oder permanentes VHF übergehen.

Aspekte dieser drei Manifestationsformen sind Thema der vorliegenden Arbeit.

Neu aufgetretenes VHF stellt andere therapeutische Ziele und wird im Folgenden nicht behandelt; ebenso wenig wie VHF, das nach Herzoperationen auftritt und damit andere Grundlagen, Folgen und Therapieoptionen besitzt.³

1.3 Bedeutung des Vorhofflimmerns

1.3.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung.⁴ Die Prävalenz in der westlichen Bevölkerung beträgt etwa 0,9%.⁵ Dabei ist sie stark altersabhängig. Während Vorhofflimmern bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine Rarität ist, beträgt die Prävalenz bei Personen über 40 Jahren 2,3%.⁵ Alle größeren amerikanischen und

europäischen Kohortenstudien zeigen einen Anstieg von Inzidenz und Prävalenz mit dem Alter,⁶⁻¹⁰ der ab 65 Jahren nochmals zunimmt.

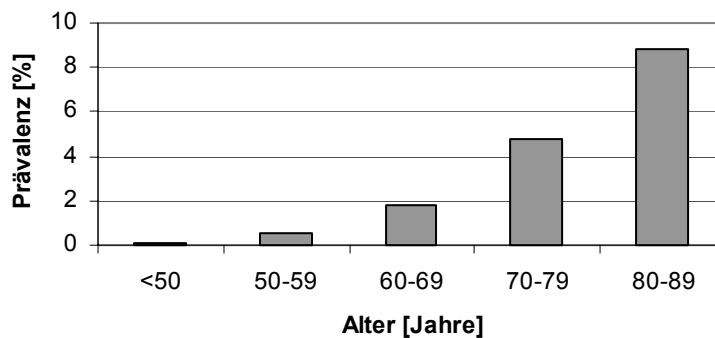


Abb. 1.1: Prävalenz von Vorhofflimmern

Das Diagramm zeigt die Prävalenz des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit vom Lebensalter. (Daten der Framingham-Studie¹¹)

Die Daten der Framingham-Studie legen zumindest für Männer einen Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahrzehnten nahe.¹² Die Gründe dafür sind noch nicht vollständig geklärt. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Zunahme von Risikofaktoren und kardialen Grunderkrankungen nicht allein für diesen Anstieg verantwortlich ist; einige Autoren vermuten die verbesserten Überlebensraten nach Myokardinfarkten und die Zunahme von herzchirurgischen Eingriffen als Ursachen.¹³ Durch diese Prävalenzsteigerung und die zunehmende Alterung in den Industrieländern wird VHF in den nächsten Jahrzehnten noch häufiger werden und damit eine noch größere Bedeutung erlangen.

Etwa ein Viertel bis die Hälfte der Patienten leidet unter paroxysmalem Vorhofflimmern.^{2,6,7} Diese Zahl ist jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet, da sich paroxysmales Vorhofflimmern oft der Diagnostik entzieht. Dadurch liegt der wahre Wert der Vorhofflimmerprävalenz eher noch höher als oben angegeben. Paroxysmales Vorhofflimmern birgt zumindest teilweise dieselben Risiken wie chronisches Vorhofflimmern^{2,14,15} und geht außerdem oft in dieses über (nach 10 Jahren bei 25 - 33% der Patienten).^{2,16}

1.3.2 Ursachen des Vorhofflimmerns

Schon lange ist die rheumatische Herzerkrankung als Risikofaktor (adjustiertes multivariates relatives Risiko (RR) 8,3-15,3)⁶ für Vorhofflimmern bekannt. Durch intensive epidemiologische Studien sind weitere Risikofaktoren sowie prädisponierende Krankheiten für die Entstehung von Vorhofflimmern ermittelt worden.^{7-9,17}

Risikofaktoren im weiteren Sinne sind Alter (RR ca. 2 pro 10 Jahre) und männliches Geschlecht (RR ca. 1,5). Chronische Herzinsuffizienz (RR ca. 3), Herzklappenerkrankungen (RR ca. 2) und Myokardinfarkt (RR ca. 2, nicht in allen zitierten Studien signifikant) begünstigen die Entwicklung von Vorhofflimmern. Von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren war nur Hypertonus (RR ca. 1,5) ein unabhängiger signifikanter Risikofaktor. Diabetes mellitus,

Adipositas und Rauchen sind zwar überzufällig häufig mit Vorhofflimmern assoziiert, haben aber der Mehrzahl der Studien zufolge keine eigene Bedeutung als Risikofaktor. Andere zu Vorhofflimmern prädisponierende Erkrankungen, die aufgrund ihrer geringen Prävalenz nicht in Kohortenstudien untersucht wurden, sind Kardiomyopathien, herzchirurgische Eingriffe, die thyreotoxische Krise, Alkoholexzesse und sehr seltene genetische Defekte.

Liegt Vorhofflimmern vor, ohne dass gleichzeitig andere kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen, spricht man von Lone Atrial Fibrillation (unübliche deutsche Bezeichnung: "idiopathisches" Vorhofflimmern).

Die Prävalenz des Lone Atrial Fibrillation ist schwierig zu schätzen, die Angaben schwanken von 2,1% bis 11,4% der Patienten mit VHF, abhängig vom Altersprofil der untersuchten Patienten. Die Definition als eigenständige Entität hat ihre Berechtigung, da die Prognose des Lone Atrial Fibrillation, insbesondere hinsichtlich des Schlaganfallrisikos bei Patienten unter 60 Jahren günstig ist.¹⁸ Neueren Untersuchungen zufolge gilt dies jedoch nur für Patienten mit paroxysmalem Lone Atrial Fibrillation.¹⁶

1.3.3 Folgen des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

Nachdem lange Zeit unklar war, ob VHF nur als Marker für eine schwerwiegende kardiale Grunderkrankung mit Übersterblichkeit assoziiert war, konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass es unabhängig von Grunderkrankungen einen eigenständigen Risikofaktor für den Tod darstellt. Das relative Risiko wird mit 1,3 bis 1,5 (Männer)⁸ bzw. 1,9 (Frauen)¹⁹ angegeben.

Die schwerwiegendsten Folgen des Vorhofflimmerns sind Thrombembolien, insbesondere Schlaganfälle, durch im linken Vorhof gebildete Thromben.

In der Framingham-Studie hatten Patienten mit VHF ein fast fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko.²⁰ Auch nach Adjustierung nach anderen Risikofaktoren für Schlaganfall blieb, je nach Alter, ein relatives Risiko von 2,6 - 4,5. Schlaganfälle bei VHF sind doppelt so oft tödlich wie Schlaganfälle anderer Ursache.²¹ Vorhofflimmern ist, vor allem im höheren Lebensalter für einen bedeutenden Anteil aller Schlaganfälle verantwortlich, bei über 80-jährigen Patienten für bis zu 23,5% aller Insulte.²⁰

Das Schlaganfallrisiko ist jedoch nicht für alle Patienten gleich. Klinische Prädiktoren für einen ischämischen Insult sind höheres Alter, ein bereits stattgefundenes thrombembolisches Ereignis, Bluthochdruck und Diabetes. So haben pro Jahr nur 1% der unter 65-Jährigen ohne diese Risikofaktoren eine Thrombembolie, aber mehr als 8% der über 75-Jährigen mit mindestens einem Risikofaktor.¹⁴ Zur weiteren Risikostratifizierung kann die Echokardiografie beitragen.²² Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, ein erhöhter linksatrialer Durchmesser²³ und eine verminderte Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof²⁴ sind Prädiktoren des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern.

Die bedeutendste hämodynamische Konsequenz von Vorhofflimmern ist die Verschlechterung

der linksventrikulären Funktion in Ruhe und bei Belastung.

Im VHF entfällt die aktive Füllung der Ventrikel durch die Vorhofkontraktion. Dadurch verringert sich das Herzzeitvolumen um etwa 15-20%.²⁵

Einerseits durch das VHF selbst, als auch als Folge der Gegenregulation durch sympathische und humorale Mechanismen, ist die Herzfrequenz bei Vorhofflimmerpatienten in der Regel erhöht. Das vermag zwar Defizite in der Auswurfleistung teilweise zu kompensieren,²⁶ hat jedoch eine verminderte Herzökonomie zur Folge. Langfristig kann daher eine "Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie" eintreten, die zumindest teilweise reversibel ist.²⁷ Die aussagekräftigsten Untersuchungen über das Ausmaß der Herzleistungsminderung sind Untersuchungen, die die Herzleistung unter VHF mit der im Sinusrhythmus nach Kardioversion bei denselben Patienten vergleichen. Hier zeigte sich, dass sich die Ejektionsfraktion und die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung nach Kardioversion signifikant erhöhten.²⁸ Obwohl die Herzfrequenz und die Vorhofkontraktion schon nach einer Woche Normalwerte aufwiesen, dauerte es einen Monat bis der volle Effekt der Verbesserung der Herzleistung eintrat. Dies bestätigt die Theorie der reversiblen "Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie". Ebenfalls leistungseinschränkend ist der Verlust der präzisen Regulation der Herzfrequenz je nach körperlicher Belastung.

Neben dem Embolierisiko und dem Einfluss des Vorhofflimmerns auf die Herzleistung spielen die subjektiv empfundenen Symptome eine bedeutende Rolle. Obwohl VHF gelegentlich asymptomatisch und dadurch ein Zufallsbefund ist, sind doch viele Patienten durch Symptome stark beeinträchtigt.

Zum einen folgen die Beschwerden aus der verminderten Auswurfleistung bei Herzinsuffizienz oder bradykarder AV-Überleitung bzw. der vegetativen Gegenregulation, z. B. Synkopen, Schwindel, Schwäche, Dyspnoe, Schweißausbrüche, Unruhe und Angst. Zum Zweiten kann die zu schnelle oder unregelmäßige AV-Überleitung zu Herzstolpern, Palpitationen, Herzrasen und Angina pectoris führen. Zum Dritten beeinträchtigen Nebenwirkungen der Therapie die Lebensqualität. Da die subjektive Beeinträchtigung entscheidend für das Ausmaß der Nutzung von Ressourcen des Gesundheitssystem ist, wurde in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit auf die Lebensqualität von Patienten mit VHF gerichtet. Dabei zeigte sich, dass diese stärker oder ebenso stark wie Patienten mit schwerwiegenden strukturellen Herzerkrankungen, z.B. koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz, in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind.²⁹ Die Symptomatik korreliert jedoch nicht oder nicht wesentlich mit objektiven klinischen Messwerten, wie Häufigkeit und Dauer der Vorhofflimmerepisoden^{29,30} oder NYHA-Klassifikation.²⁹

1.4 Therapie des Vorhofflimmerns

Zur Behandlung des Vorhofflimmerns gibt es vielfältige Therapieoptionen, deren Wahl zum einen von individuellen Eigenheiten des Patienten, zum anderen von der Art des VHF bestimmt wird. Peters et al. stellten einen umfassenden Therapiealgorithmus vor.³¹

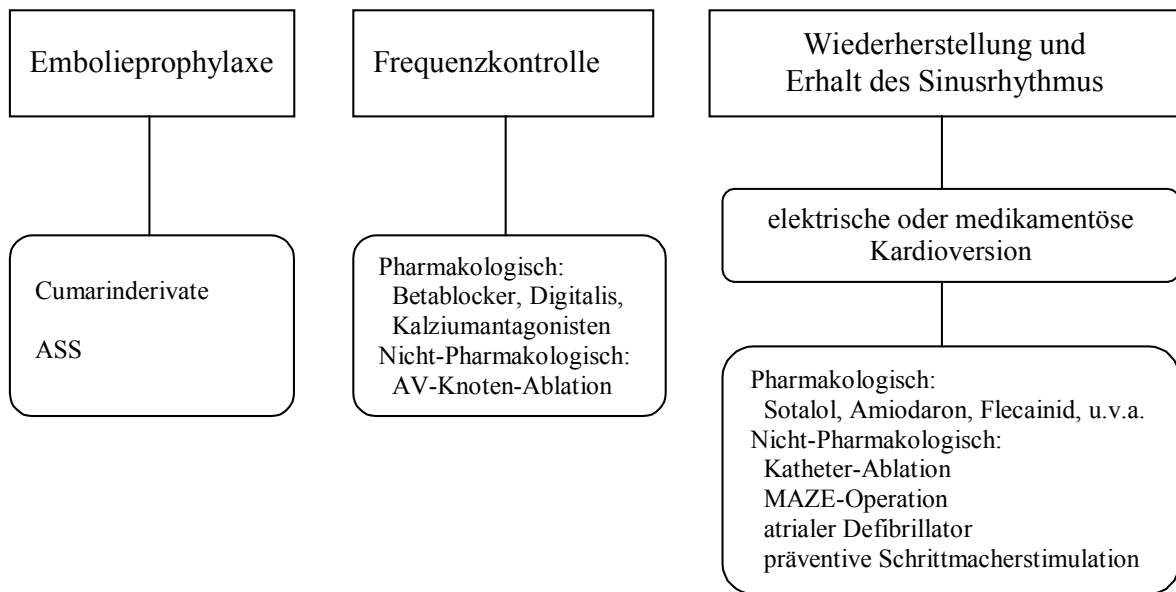


Abb. 1.2: Therapie des Vorhofflimmerns

Therapiestrategien nach Prystowsky,³² Erläuterungen im Text

Basis einer jeden Therapie ist die Thrombembolieprophylaxe. Diese wird abgestuft nach den individuellen Risikofaktoren für einen Schlaganfall entweder mit Cumarinderivaten (empfohlene INR 2,0 - 3,0) oder mit ASS (Dosierung 75-300 mg) durchgeführt.³³

Cumarine senken signifikant die Inzidenz von Schlaganfällen und werden daher für alle Patienten mit mittlerem oder hohem Schlaganfallrisiko empfohlen.³⁴ Aspirin ist weniger wirksam, hat aber vermutlich kein wesentliches Blutungsrisiko und wird daher für Patienten mit geringem Schlaganfallrisiko empfohlen.

Neben der Antikoagulation gibt es grundsätzlich zwei Therapiestrategien.

Eine Strategie beinhaltet die Kontrolle und Pseudoregularisierung der Kammerfrequenz mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder Digitalisglykosiden³⁵ und zusätzlich oder alternativ die Schrittmacherimplantation bei bradykardem Ventrikel (**Frequenzkontrolle**). Als Ultima Ratio zur Frequenzkontrolle bleibt die AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacherimplantation oder, vermutlich etwas weniger effektiv, die AV-Knoten-Modifikation.³⁶ Die AV-Knoten-Ablation mittels Radiofrequenzenergie ist bei Patienten mit hochsymptomatischem pharmakotherapie-resistenten VHF hochwirksam zur Verminderung der Symptomatik und verbessert die Herzfunktion; Medikamente und ihre Nebenwirkungen werden eingespart, die Therapie ist kostengünstig und erhöht vermutlich die Mortalität nicht.^{37,38} In diesem Patientenkollektiv scheint sie der Pharmakotherapie überlegen.³⁹⁻⁴¹ Da die Vorhofaktion nicht beeinflusst wird - die Chronifizierung von paroxysmalem Vorhofflimmern wird sogar begünstigt^{39,40} - bleiben jedoch das Embolierisiko bestehen und die Hämodynamik beeinträchtigt.

Für Patienten mit permanentem VHF ist definitionsgemäß Frequenzkontrolle die einzig mögliche Therapiestrategie.

Die andere Therapiestrategie ist die medikamentöse oder, effektiver, die elektrische Kardioversion von persistierendem VHF in Sinusrhythmus⁴² und der Versuch diesen

Sinusrhythmus mittels antiarrhythmischer Therapie zu erhalten (**Rhythmuskontrolle**). Bei Patienten mit paroxysmalem VHF entspricht dies die Rezidivprophylaxe nach spontaner Kardioversion.

Unter antiarrhythmischer Medikation ist etwa die Hälfte der Patienten nach einem Jahr noch im Sinusrhythmus, verglichen mit etwa einem Viertel ohne Medikation.^{43,44} Diesem bescheidenen Erfolg steht jedoch zumindest in einigen Patientengruppen eine dreifach erhöhte Mortalität unter Antiarrhythmika gegenüber.^{43,45} Amiodaron scheint die beste Wirkung zu besitzen,⁴⁶ weist allerdings viele extrakardiale Nebenwirkungen auf. Da sich insgesamt bisher kein Antiarrhythmikum eindeutig überlegen gezeigt hat, sollte die Auswahl individuell an Grund- bzw. Begleiterkrankungen orientiert sein.⁴⁷ Wiederholte Kardioversionen und gegebenenfalls der Wechsel des Medikaments können die Langzeitergebnisse verbessern,^{47,48} sind allerdings aufwändig.

Ein implantierbarer atrialer Defibrillator könnte wiederholt nötige externe Kardioversionen ersetzen, erste Studien zeigen die sichere Anwendbarkeit.⁴⁹ Sinnvoll scheint er jedoch nur für ausgewählte Patienten mit symptomatischem, langanhaltendem VHF mit einer Häufigkeit von etwa einmal pro Woche bis einmal alle drei Monate, die nur etwa 8% der Vorhofflimmerpatienten ausmachen.⁵⁰

Die invasivste und aufwendigste Methode zur Rhythmuskontrolle ist die sogenannte MAZE-Operation, eine durch Cox et al. eingeführte chirurgische Kompartimentierung der Vorhöfe.⁵¹ Durch Narben, die durch Inzision der Vorhöfe erzeugt werden, ist nicht genügend zusammenhängendes Vorhofmyokard für die Aufrechterhaltung des VHF vorhanden. So behandelte Patienten haben zu 99% kein VHF mehr, bei erhaltener atrioventrikulärer Synchronität und in der Regel guter atrialer Transportfunktion.⁵²

Die MAZE-Operation kommt meist nur für Patienten in Frage, die sich aus anderen Gründen einer Operation am offenen Herzen unterziehen müssen; deswegen wurde in den letzten Jahren verstärkt versucht, analoge Läsionen durch transvenöse Radiofrequenz-Katheterablation zu erzeugen.⁵³ Die bisherigen Ergebnisse zeigen die Machbarkeit dieses Therapieansatzes, lassen aber auch noch viele ungelöste Probleme erkennen.⁵⁴ Die Kompartimentierung nur des rechten Vorhofs erscheint technisch gut beherrschbar und komplikationsarm, ist aber nur bei wenigen Patienten ausreichend. Die biatriale Kompartimentierung ist erfolgreicher, aber technisch sehr kompliziert und mit mehr Komplikationen behaftet.^{55,56}

Vorhofflimmern, das durch einen schnell feuernenden Focus initiiert wird, kann mittlerweile durch Radiofrequenzablation dieser Ektopie^{57,58} oder, technisch aufwändiger, durch elektrische Isolierung potenzieller Foci in den Pulmonalvenen⁵⁹ erfolgreich behandelt werden. Allerdings ist nur bei einem kleinen Teil der VHF-Patienten ein Focus zu ermitteln, weil nach klinischen Aspekten nur wenige (ca. 4%⁵³) Patienten fokales VHF haben und auch, weil sich ein vorhandener Focus nicht immer bei der elektrophysiologischen Untersuchung entdecken lässt.⁶⁰ Außerdem wurden bei der Ablation zwar seltene, aber schwerwiegende Komplikationen, wie Hämoperikard, Embolien und Pulmonalvenenstenosen beschrieben, so dass insgesamt die

routinemäßige klinische Anwendung noch entfernt scheint.⁶⁰

Da nach Restauration des Sinusrhythmus die Vorhofsystole wieder zur Ventrikelfüllung beitragen kann, die Herzfrequenz wieder physiologisch reguliert wird, der regularisierte Blutfluss im Vorhof die Gefahr der Thrombenbildung verringern sollte und keine Symptome durch irregulären Kammerrhythmus mehr entstehen können, müsste Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle überlegen sein. Große multizentrische Studien (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF) zeigten jedoch, dass in einem unselektierten Patientenkollektiv die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle hinsichtlich der Mortalität, der Morbidität und der Lebensqualität mindestens ebenbürtig ist.⁶¹⁻⁶⁴ Die theoretischen Vorteile der Rhythmuskontrolle schlagen sich nicht in der Praxis nieder, weil Rhythmuskontrolle auf lange Sicht relativ häufig nicht zu erreichen ist, jedoch ein höheres Potential unerwünschter Wirkungen birgt. Die Antikoagulation sollte auch bei Rhythmuskontrolle angesichts der häufigen VHF-Rezidive nur vorsichtig beendet werden.

Bei oligosymptomatischen Patienten scheint somit eine alleinige Frequenzkontrolle ausreichend, wenn sich eine Rhythmuskontrolle nur mit aggressiver Therapie erreichen ließe. Für Patienten, die unter VHF hochsymptomatisch sind oder deren Kammerfrequenz sich nicht ausreichend regulieren lässt, verbleibt die Entscheidung zwischen AV-Knoten-Ablation oder intensivierten Bemühungen zur Rhythmuskontrolle, auch durch innovative nicht-pharmakologische Methoden.

Angesichts der enormen Bedeutung des VHF und der letztlich noch unbefriedigenden Behandlungsergebnisse wurde in den letzten Jahren viel geforscht, einmal um die bisherigen Therapiemethoden zu evaluieren und zu verbessern, aber auch, um die elektrophysiologischen Grundlagen des Vorhofflimmerns auszuleuchten und damit den Weg für neue Therapien zu ebnen.

1.5 Elektrophysiologie des Vorhofflimmerns und neue Therapieansätze

1.5.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Um Methoden für eine kausale und kurative Therapie des VHF zu entwickeln, muss man die elektrophysiologische Ursachen für diese Herzrhythmusstörung kennen.

Prinzipiell gibt es drei verschiedene Mechanismen, die tachykarde Herzrhythmusstörungen auslösen: Gesteigerte bzw. abnorme Automatie, getriggerte Aktivität und Wiedereintritt (Reentry). Im allgemeinen wird Vorhofflimmern auf Reentry, das heißt das Kreisen von Erregungswellen zurückgeführt. In den sechziger Jahren etablierte Moe die "multiple-wavelet" - Hypothese,⁶⁵ wonach Vorhofflimmern auf multiplen, unabhängigen, mobilen Erregungskreisen beruht. Einmal initiiert, sollen diese Erregungskreise ständig ihre Größe, ihre Konfiguration und ihre Lokalisation verändern, immer abhängig von den aktuellen lokalen Refraktär- und Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards. Einzelne Erregungskreise würden zufällig spontan terminieren, andere aber reinduziert werden. Die Stabilität solch einer Rhythmusstörung hängt von der Anzahl gleichzeitig aktiver Erregungskreise ab. Die maximal mögliche Anzahl wird von

der verfügbaren Masse erregbaren Gewebes und von der Länge der Kreisbahn (Wellenlänge) bestimmt.

Diese Hypothese konnte experimentell unterstützt werden,⁶⁶ die Mannigfaltigkeit der Befunde beim Mapping von VHF deutet allerdings daraufhin, dass die Multiple-Wavelet-Hypothese nicht alle VHF-Formen beschreibt.⁶⁷

1.5.2 Elektrophysiologisches Substrat und Initiation von Reentrys

Im gesunden Myokard kommt es aufgrund der allseitigen Erregungsausbreitung nicht zum Wiedereintritt, Voraussetzung dafür ist ein pathologisches Substrat. Zum einen ist eine potenzielle kreisförmige Erregungsausbreitung durch eine anatomisch vorgeformte Bahn (z.B. die Ostien der Hohlvenen) oder um ein funktionelles Hindernis (z.B. Gewebe, das noch refraktär ist), vonnöten. Zum zweiten muss die Länge der Erregungswelle, die das Produkt von Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit ist, kürzer sein als die Kreisbahn selbst.

Das Kreisen einer Erregungswelle in genau einer definierten Bahn (closed-circuit-reentry) ist mit der dynamischen Natur des Reentry beim VHF nicht vereinbar. Daher wurden verschiedene dynamische Modelle für ein funktionelles Reentry vorgelegt.⁶⁸ Beim "leading-circle-reentry" etabliert sich ein Reentry um eine refraktäre Myokardzone, die von Tochterwellen stets refraktär gehalten wird. Je nach den lokalen elektrischen Gegebenheiten, kann diese Welle sich bewegen, andere Reentrys initiieren oder selbst terminieren. Beim "spiral-wave-reentry" ist kein refraktärer Kern nötig, Wellenfronten kreisen spiralförmig um einen imaginären Mittelpunkt.

Einzelne refraktäre Bezirke innerhalb erregbaren Myokards finden sich dann, wenn die lokale Refraktärzeit an verschiedenen Orten unterschiedlich ist ("dispersion of refractoriness") oder wenn durch eine gestörte intraatriale Erregungsleitung, z.B. bei strukturellen Herzerkrankungen, die Vorhöfe asynchron erregt werden.

Die Dispersion der Refraktärzeiten ist bei VHF-Patienten größer als bei Patienten ohne VHF.^{69,70} Allesie et al. konnten zeigen, dass Unterschiede in der Refraktärzeit zweier benachbarter Vorhofareale von 11-16 ms ausreichen können, einen unidirektionalen Block bei vorzeitig einfallenden Depolarisationen zu erzeugen.⁷¹ Neben der Dispersion der Refraktärzeiten ist auch die Dispersion der atrialen Erholungszeiten (Summe aus Aktivierungszeit und Refraktärzeit) ein Maß, das die Vulnerabilität für VHF beschreibt.⁷⁰ Frühzeitig einfallende Extrasystolen weisen bei VHF-Patienten deutliche Leitungsverzögerungen auf.^{72,73} Die dadurch entstehende inhomogene atriale Depolarisation könnte ein Reentry auslösen. Spach et al. zeigten, dass die Kombination von anisotroper Erregungsausbreitung und inhomogener Repolarisation die Grundlage für die Initiation von Reentrys darstellt.⁷⁴

Diese komplexen elektrophysiologischen Veränderungen bilden mit strukturellen Vorhofveränderungen, wie Dehnung, Fibrosierung und Änderungen der vegetativen Innervation, das **Substrat** des Vorhofflimmerns.

Für die Initiation von Reentrys gibt es verschieden Mechanismen (**Trigger**). Manchen Vorhofflimmerepisoden geht eine Bradykardie voraus. Extrasystolen, die in eine vulnerable

Phase, in der Teile des Vorhofs noch refraktär sind, einfallen, werden für die Mehrzahl der Patienten als Auslöser angenommen.⁷⁵ Diese Extrasystolen können von verschiedenen links- und rechtsatrialen Regionen ausgehen,⁷⁶ zu etwa 50% entstammen sie der Region der Pulmonalvenenostien.⁷⁷ Die Beobachtung, dass die atriale Erregung initial stabil ist, die Erregungsfronten mit der Zeit aber fragmentieren,⁷⁶ stützt die Theorie der dynamischen Reentry-Kreise. Ähnlich wie Extrasystolen können auch supraventrikuläre Tachykardien VHF auslösen.

1.5.3 Fokales Vorhofflimmern

Ein anderer Mechanismus für VHF, bei dem kein multiples Reentry besteht, wurde erst in den letzten Jahren entdeckt und erforscht. Haissaguerre et al. konnten zeigen, dass bei einem Teil der Patienten einzelne sich schnell entladende Foci (häufig in den Pulmonalvenen lokalisiert) den Vorhof zentrifugal erregen und dadurch VHF erzeugen.⁷⁸ Patienten mit einem fokal initiierten VHF unterscheiden sich deutlich vom normalen Patientengut mit VHF. Sie sind jung, meist ohne strukturelle Herzerkrankung, haben paroxysmales VHF und häufig monomorphe SVES.

Pulmonalvenenfoci können auch Trigger für multiple-wavelet-VHF sein.

1.5.4 Elektrophysiologisches Remodeling

Damit wird deutlich, dass VHF keine einheitliche Krankheitsentität darstellt. Es gibt mehrere Mechanismen, die VHF begünstigen, initiieren und aufrechterhalten. In jüngster Zeit wurde jedoch deutlich, dass es - unabhängig vom Beginn des VHF- eine "gemeinsame Endstrecke" der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns gibt.

Aufgrund der Beobachtung, dass die Konversion von VHF in Sinusrhythmus mit zunehmender Dauer immer schwieriger wird,⁴⁸ wurde vermutet, dass VHF selbst die Aufrechterhaltung von VHF begünstigt ("AF begets AF"). Wijffels et al. konnten dies 1995 sehr elegant experimentell bestätigen⁷⁹. Durch Hochfrequenzstimulation konnte in Ziegen VHF induziert werden. Initial dauerten diese VHF-Episoden nur wenige Sekunden. Ein Computer sorgte dafür, dass bei jeder Spontankonversion in Sinusrhythmus sofort wieder VHF induziert wurde. Die VHF-Episoden dauerten immer länger an, so dass nach im Mittel 7 Tagen ein anhaltendes Vorhofflimmern bei 10 von 11 Ziegen bestand. Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben, dass sich die Eigenschaften des Vorhofmyokards unter VHF änderten (Elektrisches Remodeling). Innerhalb von 24 Stunden zeigte sich eine ausgeprägte Verkürzung lokaler Refraktärperioden. Die Verkürzung war bei niedrigen Herzfrequenzen ausgeprägter als bei hohen, was zu einer Abschwächung oder gar Umkehrung der physiologischen Frequenzanpassung der Refraktärzeit führte. Nach Konversion in den Sinusrhythmus waren sämtliche Veränderungen innerhalb weniger Tage komplett reversibel.

Andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass eine gesteigerte Heterogenität der lokalen Refraktärzeit (dispersion of refractoriness) ein weiterer wichtiger Aspekt des Remodelings ist und die Aufrechterhaltung des VHF begünstigt.⁸⁰⁻⁸²

Neben den elektrischen Eigenschaften verändern sich parallel die Gewebestruktur und Kontraktilität des Vorhofmyokards (Strukturelles und Kontraktilies Remodeling). Die Zahl der Myofibrillen nimmt ab, das Sarkoplasmatische Retikulum degeneriert, die Expression interzellulärer Verbindungsproteine (Connexine) und zahlreicher Ionenkanäle - hier liegt die Verbindung zum elektrischen Remodeling - wird verändert, es kommt zu zellulärer Myolyse und verminderter atrialer Kontraktilität.^{68,83,84} Diese strukturellen Veränderungen sind zumindest kurzfristig nicht reversibel.⁸⁵

Weitergehende Untersuchungen legen nahe, dass Remodeling weder durch einen veränderten Einfluss des vegetativen Nervensystems, atriale Ischämie, atriale Dehnung, noch die Erhöhung der Sekretion des atrialen natriuretischen Faktors bewirkt wird, sondern die erhöhte atriale Frequenz selbst die entscheidende Ursache für das Remodeling ist.⁸⁶ Es wird vermutet, dass die Veränderungen eine Reaktion der Vorhofmyokardzellen auf eine Kalzium-Überladung durch häufige Depolarisationen sind.⁸³

Aufgrund der schnellen atrialen Erregung geschieht das elektrische Remodeling bei allen Formen des VHF. Demzufolge führt es unabhängig davon, wie das VHF begann - ob als einzelner Reentry mit Tochterwellen oder durch einen schnellfeuernden Focus - zu einer gemeinsamen Endstrecke, indem die Wellenlänge heterogen reduziert und damit ein Multiple-Wavelet-Reentry gefördert wird. Eine Übersicht über die Pathophysiologie des VHF gibt Abbildung 1.3.

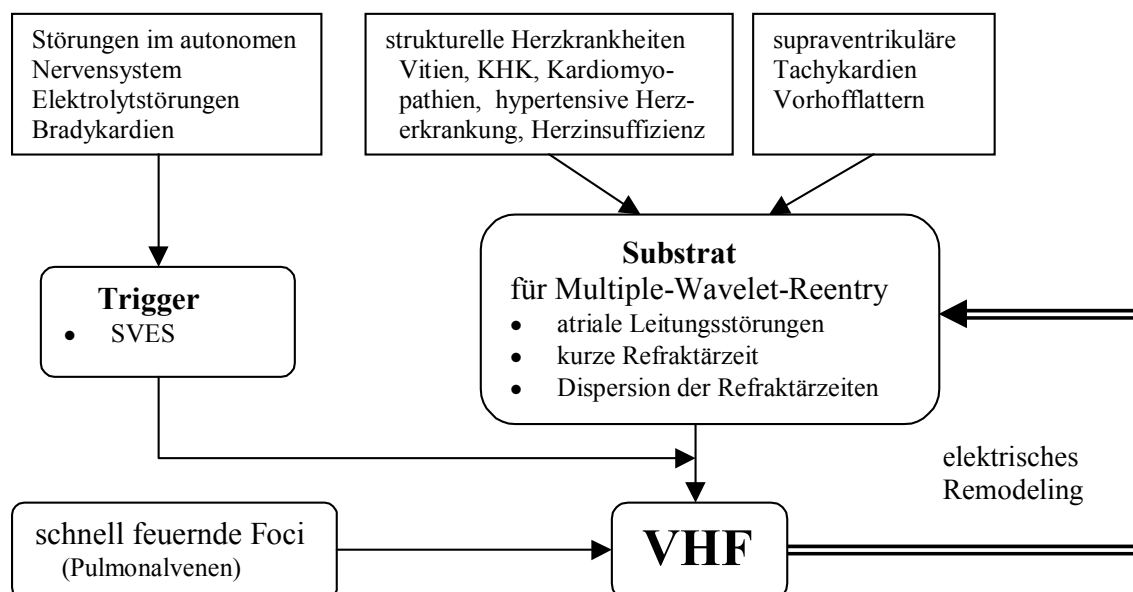


Abb. 1.3: Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

1.5.5 Klinische Implikationen

Diese Theorien über die Elektrophysiologie des VHF erklären viele klinische Beobachtungen und offerieren neue Therapieansätze. Je mehr Myokard(fläche) vorhanden ist, desto mehr multiple Erregungswellen können bestehen. Das erklärt, warum dilatierte Vorhöfe zu VHF prädisponieren. Andererseits bietet sich die Möglichkeit, durch funktionelle Verkleinerung der Vorhöfe, z.B. durch die MAZE-Operation (siehe Kapitel 1.4), ein VHF unmöglich zu machen. Eine verkürzte Refraktärzeit und damit eine kleinere Wellenlänge gestattet ebenfalls mehr Reentrys. Über diesen Mechanismus könnte die bekannte fibrillogene Wirkung von hohem Vagotonus oder Hyperthyreose vermittelt werden. Die Verlängerung der Refraktärzeit durch Antiarrhythmika der Klassen IA, IC, II und III erklärt ihre Wirksamkeit gegen VHF.

Vorhofflimmern, das durch einen schnell feuernenden Focus initiiert oder aufrechterhalten wird, kann durch Radiofrequenzablation dieser Ektopie (siehe Kapitel 1.4) erfolgreich behandelt werden. Leitungsstörungen und elektrische Inhomogenität begünstigen Reentrys. Das könnte erklären, warum strukturelle Herzerkrankungen VHF begünstigen. Präventive Schrittmacherstimulation kann diese Ursachen für VHF beeinflussen. Dazu wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansätze erforscht.

1.6 Präventive Schrittmacherstimulation

Bei retrospektiven Analysen verschiedener Schrittmacherbetriebsarten wurde entdeckt, dass sich VHF bei Vorhofstimulation (AAI- oder DDI/DDD-Modi) weniger häufig entwickelte (1,7%/Jahr vs. 8,3%/Jahr) als bei Ventrikelstimulation (VVI-Modus).⁸⁷ Prospektive, randomisierte Studien bestätigten diese Ergebnisse,⁸⁸⁻⁹⁰ die damit nicht nur auf Selektionsbias beruhen. Allerdings lassen diese Studien offen, ob atriale Stimulation präventiv wirkt oder aber die ventrikuläre Stimulation VHF begünstigt.

Es gibt verschiedene mögliche Mechanismen für die präventive Wirkung der Vorhofstimulation. Einerseits können Trigger des VHF unterdrückt werden, andererseits kann das pathologische Substrat beeinflusst werden. Weil sich die unter Vorhofflimmern veränderten elektrischen Eigenschaften im Sinusrhythmus wieder normalisieren können (reverse remodeling),⁹¹ sollte jede wirksame Therapie mit der Zeit noch erfolgreicher werden. Eine Übersicht bietet Tabelle 1.1.

Tab. 1.1: Potenzielle Wirkmechanismen von Schrittmacher-Stimulation zur VHF-Prävention

Stimulationsort:	lateral	septal	CS	biatrial	dual-site	+CAP
Wirkmechanismus:						
Bradykardieprophylaxe: (vagues VHF wird eliminiert, bradykardisierende Antiarrhythmika möglich, Dispersion der Refraktärzeiten gesenkt, Elimination bradykarder Trigger)	+	+	+	+	+	+
SVES-Suppression	+	+	+	+	+	++
Hämodynamische Vorteile (atriale Synchronisation)	-	+	+	+	+	-
Korrektur intraatrialer Leitungsverzögerungen	-	+	+	+	+	-
vorzeitige Erregung kritischer Areale (Koch'sches Dreieck)	-	+	+	+	+	-
Auflösen von Leitungsblocks	-	-	-	+	+	-

Potentielle Wirkmechanismen verschiedener Stimulationsorte (lateral=laterale Wand des rechten Vorhofs oder rechtes Vorhofohr; septal=Vorhofseptum; CS=im Koronarsinus; biatrial=lateral und CS; dual-site=lateral und septal) und Stimulationsalgorithmen (+CAP (consistent atrial pacing)=Algorithmen zur möglichst permanenten Vorhofstimulation, könnten mit allen Stimulationsorten kombiniert werden)
- keine Wirkung zu erwarten, +? Wirkung fraglich, + Wirkung zu erwarten, ++ gute Wirkung zu erwarten

Atriale Stimulation könnte die Häufigkeit von SVES vermindern. Bradykardien, die (insbesondere das sogenannte vagal-induzierte) VHF auslösen können, werden vermieden.⁹²

Viele kleinere Studien untersuchten, ob eine höhere atriale Stimulationsfrequenz, die zu vermehrter atrialer Stimulation führt (overdrive pacing), VHF-Rezidive unterdrückt. Ihre Ergebnisse sind widersprüchlich; während einige Autoren eine positive Wirkung beschreiben,⁹³⁻⁹⁵ zeigt die Mehrzahl der Studien keinen Effekt.⁹⁶⁻⁹⁹ Die bisher oft ungenügende Wirkung könnte auf der unzureichenden atrialen Stimulationsrate beruhen.

Um atrial möglichst permanent zu stimulieren, wurden daher diverse Algorithmen entwickelt, die z.B. die intrinsische Herzfrequenz ermitteln und gegebenenfalls die Stimulationsfrequenz temporär erhöhen. Bisherige Studien zeigen, dass durch solche Überstimulationsalgorithmen der Anteil atrialer Stimulation erhöht wird und weniger SVES auftreten.¹⁰⁰⁻¹⁰² Eine Prävention von VHF durch diese Algorithmen konnte nur von wenigen Studien gezeigt werden,¹⁰³ überwiegend fand sich kein positiver Einfluss der Überstimulationsalgorithmen.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Hinsichtlich der Modifikation des Substrats durch Stimulation ist anzunehmen, dass der Ort der Stimulation Einfluss auf ihre Wirkung hat.

So stellten Papageorgiou et al. fest, dass die Leitungsgeschwindigkeit von vorzeitigen atrialen Depolarisationen gerade im Bereich des Koch'schen Dreiecks, einer rechtsatrialen Region nahe

dem AV-Knoten, begrenzt von der Todaro-Sehne, dem septalen Trikuspidalsegel und dem Vorderrand des Koronarsinusostiums, signifikant verlängert ist.¹⁰⁴ Sie vermuteten, dass die damit verbundene Anisotropie durch vorzeitige Depolarisation dieses Bereichs mittels Schrittmacherstimulation nahe dem Koch'schen Dreieck, z.B. im Vorhofseptum am Ostium des Sinus coronarius, vermieden werden kann. Unter solcher Stimulation konnten hochrechtsatriale Extrastimuli kein VHF mehr induzieren.¹⁰⁵ In einer klinischen Studie wurde eine präventive Wirkung der septalen Stimulation gezeigt.¹⁰⁶

Neben der vorzeitigen Erregung von Gebieten mit kritischen elektrischen Eigenschaften werden noch weitere Wirkmechanismen der septalen Stimulation diskutiert. Bei Patienten mit normaler AV-Überleitung, aber verzögerter linksatrialer Aktivierung könnte die septale Stimulation durch die schnellere linksatriale Erregung zu einer verbesserten Hämodynamik führen. Atriale Dehnung begünstigt VHF, im Umkehrschluss sollte die verbesserte Hämodynamik die Rezidivrate von VHF senken. Prakash et al. fanden unter kombinierter lateraler und septaler Stimulation einen besseren linksatrialen Transport in Vergleich zu rechtsatrial lateraler Stimulation und damit assoziiert eine verlängerte VHF-rezidivfreie Zeit.¹⁰⁷

Durch septale Stimulation werden beide Vorhöfe in etwa gleichzeitig erregt, intraatriale Leitungsverzögerungen werden aufgehoben, so dass eine Reentry-Initiation schlechter möglich ist.¹⁰⁸ Auf dieser Idee der elektrischen Resynchronisation beruht auch die Stimulation am Bachmann-Bündel, einem Muskelfaserbündel, das rechten und linken Vorhof elektrisch verbindet. Bailin et al. fanden dabei eine verminderte Progression zu chronischem VHF, gegenüber normaler Stimulation im rechten Vorhof.¹⁰⁹

Mittels gleichzeitiger Stimulation an mehreren Orten lässt sich eine gute Synchronität erreichen, funktionelle Leitungsblocks können verhindert werden.¹¹⁰ Optimal zur Synchronisation der Vorhöfe sollte die biatriale Stimulation sein, bei der neben einer rechtsatrialen Stimulation zusätzlich mit einer Elektrode im Sinus coronarius der linke Vorhof direkt stimuliert wird. Die atriale Aktivierungszeit ist bei biatrialer Stimulation kurz.^{111,112} Durch linksatriale Stimulation kann außerdem die Heterogenität der Repolarisation vermindert werden.¹¹² Bei Patienten mit intraatrialem Block (definiert als P-Wellen-Dauer > 120 ms) konnte durch biatriale Stimulation die Inzidenz von supraventrikulären Tachyarrhythmien gesenkt werden.^{113,114} Prospektive randomisierte Studien (z.B. SYNBIAPACE) zeigten einen Trend, aber keinen signifikanten Vorteil der biatrialen Stimulation gegenüber rechtsatrialer Stimulation.^{115,116} Außerdem ist die stabile Positionierung der linksatrialen Sonde im Sinus coronarius problematisch, Dislokationen sind häufig.^{114,116,117}

Eine weitere vielversprechende Methode zur präventiven Stimulation, die ohne Sonde im Sinus coronarius auskommt, wurde von Saksena et al. eingeführt. Durch bifokale rechtsatriale Stimulation - durch Sonden hochrechtsatrial und in der Nähe des Ostiums des Sinus coronarius - konnte die Rezidivhäufigkeit von VHF gesenkt werden.¹¹⁸ Diese auch "dual-site Stimulation" genannte Technik bewirkt ähnliche elektrophysiologische Effekte wie die biatriale Stimulation.^{111,119} Die Langzeitergebnisse der Pilot-Studie zeigten, dass die dual-site Stimulation der unifokalen (single-site) Stimulation überlegen ist. Das VHF-freie Intervall betrug bei dual-site

Stimulation 195 Tage, bei single-site Stimulation 143 Tage gegenüber 9 Tagen ohne Stimulation. Nach 270 Tagen dual-site Stimulation waren 89% der Patienten rezidivfrei, verglichen mit 62% nach single-site Stimulation. Die Technik erwies sich als sicher.¹²⁰ Diese Pilot-Studie hatte jedoch viele Limitationen, die zur kritischen Bewertung der Ergebnisse Anlass geben.

- Die Studie hatte ein Cross-over-Design, so dass jeder Patient seine eigene Kontrolle war, die Abfolge der Therapiephasen war aber nicht randomisiert, stets wurde erst dual-site stimuliert, dann single-site. Daher können Periodeneffekte einen nicht vorhandenen Therapieeffekt vortäuschen; z.B. wenn VHF-Rezidive vorrangig zu Therapiebeginn auftreten, würde die erste Therapie unrechtmäßigerweise als schlechter eingeschätzt.
- Vier Patienten verweigerten den Wechsel zu single-site Stimulation wegen guter Wirksamkeit der dual-site Stimulation. Diese Patienten gingen positiv in die Analyse der dual-site Stimulation ein, lieferten aber keine Daten für die single-site Stimulation, die aber potentiell ebenso wirksam hätte sein können.
- Einschlusskriterium war das Auftreten von mindestens zwei VHF-Episoden in den drei Monaten vor der Schrittmacherimplantation. Dieser Zeitraum diente gleichzeitig als Kontrollphase ohne Schrittmachertherapie. Dieser methodische Fehler bedingt, dass es hier im Gegensatz zu den Phasen mit Schrittmachertherapie keinen Patienten geben kann, bei dem keine VHF-Episoden auftreten. Dieser Bias zugunsten der Schrittmachertherapien verbietet eigentlich den Vergleich mit der Kontrollphase.
- Als primärer Endpunkt wurde die rezidivfreie Zeit gewählt; als Rezidiv wurden anhaltende (> 30 s) Arrhythmien gewertet, die elektrokardiografisch bestätigt wurden oder Episoden mit typischer individueller Symptomatik. Damit werden asymptomatische Episoden, die bei Patienten mit paroxysmalem VHF sehr häufig sind,¹²¹ in der Regel nicht erkannt. Da eine Schrittmachertherapie bradykardiebedingte Symptome vermeiden kann, könnte dadurch die präventive Wirksamkeit der atrialen Stimulation überschätzt werden. Eine zentrale Annahme für die Validität der rezidivfreien Zeit ist, dass die Zeit bis zum ersten Rezidiv ein Surrogat für die Häufigkeit der VHF-Episoden insgesamt ist. Dies ist nur korrekt, wenn VHF-Episoden unabhängig voneinander auftreten und zufällig über die Zeit verteilt sind.¹²² Nun wird jedoch gerade angenommen, dass VHF-Prävention durch Umkehrung der Remodeling-Prozesse mit der Zeit effektiver wird. Damit wäre die Zeit bis zum ersten Rezidiv nicht repräsentativ für die VHF-Häufigkeit. Diagnostische Funktionen moderner Schrittmacher erlauben die Bestimmung von Episodenzahl, Gesamtdauer der VHF-Episoden und Zeit bis zum (auch asymptomatischem) Rezidiv. Delfaut et al. veröffentlichten keine solche Daten.
- Die antiarrhythmische Therapie wurde mit Schrittmacherimplantation geändert, könnte also für die gute Wirkung der Schrittmachertherapie verantwortlich sein. Da der Schrittmacher eine bradykardisierende Medikation oft erst ermöglichte, ist es nicht unbedingt falsch,

diese Wirkung der Schrittmachertherapie zuzurechnen, der eigentliche elektrophysiologische Effekt der atrialen Stimulation wird aber überschätzt. Die antiarrhythmische Therapie wurde auch nicht durch Bestimmung von Medikamentenspiegeln überprüft.

Diese Einschränkungen erfordern eine Überprüfung der Ergebnisse durch weitere Untersuchungen.

Um die Wirksamkeit der dual-site Stimulation zur Prävention von paroxysmalem VHF gegenüber single-site Stimulation und gegenüber keiner Stimulation zu beweisen, wurde die DUSTI-Studie (DUal-site STImulation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation) entworfen. In dieser einfach-blinden Cross-over-Studie ist die Sequenz der Therapien (dual-site und single-site) randomisiert. Als Kontrollphase dient eine Phase ohne Überstimulation nach Studieneinschluss und Schrittmacherimplantation. Primärer Endpunkt ist der Anteil der Beobachtungszeit, in dem VHF besteht. Im englischen Sprachraum wird dieses Maß als "AF (atrial fibrillation) burden" bezeichnet, die bisher noch nicht übliche deutsche Übersetzung wäre Vorhofflimmerlast. Die antiarrhythmische Therapie ist standardisiert, soll im Verlauf der Studie konstant bleiben und wird durch Bestimmung der Medikamentenspiegel kontrolliert. Damit sollte die DUSTI-Studie in der Lage sein, einen potentiellen Effekt der dual-site Stimulation nachzuweisen. Ferner soll die Sicherheit der benutzten Technik und Algorithmen gezeigt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 19 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern, das gegenüber einer medikamentösen Therapie refraktär war, in die DUSTI-Studie eingeschlossen.

Die Patienten mussten zum Einschluss in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

- Lebensalter über 18 Jahre
- Intermittierendes, symptomatisches, medikamentös refraktäres Vorhofflimmern (mindestens eine dokumentierte Episode)
- Indikation für eine Schrittmachertherapie
- Ausführliche Information und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten.

Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Dilatierter linker Vorhof (über 55 mm)
- Operationsbedürftige Trikuspidalklappenvitien bzw. Trikuspidalklappenersatz
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Von den 19 eingeschlossenen Patienten waren 14 männlich (74%), das durchschnittliche Alter betrug 61 Jahre (Spannweite: 38 - 85 Jahre).

Dauer und Symptomatik des Vorhofflimmerns können aus Tabelle 2.1 entnommen werden. Kardiovaskuläre Grunderkrankungen und präoperative echokardiografische Befunde können aus Tabelle 2.2, die Schrittmacherindikation sowie weitere Herzrhythmusstörungen aus Tabelle 2.3 entnommen werden:

Tab. 2.1: Alter, Geschlecht, Dauer des Vorhofflimmerns und Symptome

Patient	Ge- schlecht	Alter	VHF seit [Monate]	Syn- kopen	Dys- pnoe	Schwin- del	Palpi- tationen	Herz- rasen	Herz- stolpern
1	m	40	36	1	1	0	0	1	1
2	m	56	66	1	0	1	0	1	0
3	m	58	120	0	0	1	0	1	0
4	w	58	120	1	0	1	0	1	1
5	w	68	36	0	0	1	1	0	0
6	m	68	22	0	1	0	1	0	0
7	m	54	60	0	1	0	1	0	1
8	m	85	36	0	0	1	0	0	0
9	w	38	3	1	1	0	1	1	1
10	m	59	130	0	1	1	0	1	0
11	m	78	12	1	0	0	1	1	0
12	w	69	72	0	1	1	0	0	0
13	m	64	24	0	0	1	0	1	1
14	w	65	60	0	0	0	0	1	0
15	m	58	9	0	1	0	0	1	0
16	m	66	15	0	0	1	1	0	1
17	m	60	24	0	0	1	1	0	1
18	m	67	100	0	1	1	1	0	1
19	m	46	48	0	0	0	1	0	1
Mittelwert:		61	52						

(m=männlich, w=weiblich; 0=Symptom nicht berichtet; 1=Symptom berichtet)

Tab. 2.2: Kardiovaskuläre Grunderkrankungen und echokardiografische Befunde

Patient	KHK	NYHA	HTN	AI	MI	sonstige	LAF	LA [mm]	LVEDD [mm]	LVESD [mm]
1	0	2	0	1	1	AKE/MKE	0	54	50	38
2	0	2	1	1	0		0	45	63	42
3	0	1	0	0	0		1	38	54	36
4	0	1	1	0	0		0	25	37	22
5	0	2	0	0	0		1	45	47	n.g.
6	1	2	0	1	0		0	50	54	40
7	0	1	1	0	0		0	45	50	33
8	0	0	0	0	0		1	46,5	53	n.g.
9	0	1	0	0	1		0	45	51	28
10	0	0	0	0	0		1	n.g.	n.g.	n.g.
11	0	1	0	1	0	leichte TI	0	44	normal	normal
12	0	3	1	0	1		0	37	47	31
13	0	0	0	0	0		1	46	55	38
14	1	1	1	0	1		0	50	41	23
15	0	0	1	0	0		0	46	55	37
16	1	1	1	1	1		0	39	40	n.g.
17	0	1	1	0	0		0	49	61	37
18	1	2	1	0	0		0	47	normal	normal
19	0	2	1	0	0		0	40	55	n.g.
gesamt:	4		10	5	5		5			
Mittelwert:								44,0±6,5	47,8±14,1	28,9±13,6

(KHK=Koronare Herzkrankheit; NYHA=Herzinsuffizienz nach Klassifikation der New York Heart Association; HTN=Hypertonus; AI, MI, TI=Aorten-, Mitral- bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienz; LAF=Lone Atrial Fibrillation; LA=Durchmesser des linken Vorhofs; LVEDD/LVESD=links-ventrikulärer enddiastolischer bzw. endsystolischer Durchmesser; AKE/MKE=Aorten- und Mitralklappenersatz nach rheumatischem Fieber; n.g.=nicht gemessen, normal=subjektiv normaler Befund ohne nähere Angabe)

Tab. 2.3: Schrittmacherindikation und sonstige Herzrhythmusstörungen (HRST)

Patient	Schrittmacherindikation				sonstige HRST	
	Sinus-bradykardie	Sinus-brady wg. Medik.	Bradykardie/ Pausen bei VHF	Brady-Tachy-Syndrom	AV- Block	
1	0	1	0	0	0	
2	0	1	0	0	0	
3	1	0	1	0	0	
4	0	0	0	1	II° (M)	RSB
5	0	1	0	0	0	
6	1	0	0	0	0	
7	0	1	0	0	0	
8	1	0	0	0	0	RSB, LAH
9	1	0	0	0	I°	SSS mit int. SA-Block III°
10	0	1	0	1	0	
11	0	0	0	1	II° (M)	
12	0	1	1	0	0	
13	0	1	0	0	0	SSS
14	0	1	0	1	0	
15	0	1	0	0	0	SSS
16	0	1	0	1	0	
17	1	0	1	1	0	
18	0	0	0	1	0	hypersensibler Carotissinus
19	0	1	0	0	0	
Anzahl:	5	11	3	7		

(0=nicht vorhanden; 1=vorhanden; Sinusbrady wg. Medik.=Sinusbradykardie unter Medikation; VHF=Vorhofflimmern; II°(M)=AV-Block zweiten Grades, Typ Mobitz; RSB=Rechtsschenkelblock; LAH=Linksanteriorer Hemiblock; SSS=Syndrom des erkrankten Sinusknotens, int. SA-Block=intermittierender sinuatrialer Block)

2.2 Methoden

2.2.1 Uni- und bifokale Stimulation

2.2.1.1 Technisches Prinzip

In der DUSTI-Studie sollte die präventive Wirksamkeit einer unifokalen (rechtsatrial lateral oder septal) Stimulation mit einer bifokalen (rechtsatrial lateral und septal) atrialen Stimulation verglichen werden. Dazu wurden in den Vorhof eine unipolare Elektrode (in der Regel lateral) und eine bipolare Elektrode (in der Regel septal) implantiert. Diese wurden, wie in Abbildung 2.1 dargestellt, über einen bipolaren Y-Adapter mit dem bipolaren Vorhof-Ausgang eines Zwei-Kammer-Schrittmachers verbunden.

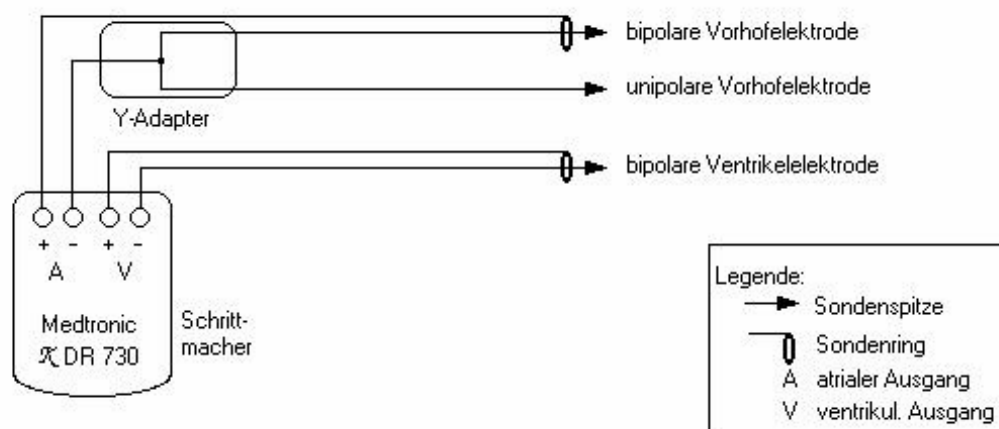


Abb. 2.1: Schaltskizze des implantierten Schrittmachersystems

Bei Programmierung des Schrittmachers auf unipolare Stimulation sind beide Elektrodenspitzen Kathode, der Ring der bipolaren Elektrode funktionslos und das Schrittmachergehäuse Anode. Bei ausreichender Impulsdauer und -amplitude ist eine Erregung des Myokards an beiden Orten zu erwarten. (Im Folgenden "dual-site" Stimulation genannt.)

Bei Programmierung des Schrittmachers auf bipolare Stimulation sind beide Elektrodenspitzen Kathode, der Ring der bipolaren Elektrode Anode und das Schrittmachergehäuse funktionslos. Durch die räumliche Nähe von Spitze und Ring der bipolaren Elektrode ist bei nicht zu hoher Impulsdauer und -amplitude eine Erregung des Myokards nur am Ort der bipolaren Elektrode zu erwarten. (Im Folgenden "single-site" Stimulation genannt.)

2.2.1.2 Verifikation des Stimulationsortes

Aufgrund der oben beschriebenen Elektrodenkonfiguration ist es anhand von Einstellungen oder Messungen im Schrittmachersystem nicht möglich, zu erkennen, wo der Vorhof stimuliert wird.¹²²

Vom Stimulationsort (lateral, septal oder dual-site) hängt die Richtung der Ausbreitung der Vorhoferregung und damit die Morphologie der P-Welle im EKG ab.

Daher erfolgte die Feststellung des Stimulationsortes durch Analyse der Morphologie der stimulierten P-Welle im 12-Kanal-Oberflächen-EKG (geschrieben mit 20 mm/mV und 100 mm/s). Bei Implantation wurde jeweils ein EKG bei isolierter Stimulation durch die laterale Sonde, bei isolierter Stimulation durch die septale Sonde, bei Stimulation über den Adapter an der absoluten Reizschwelle (in der Regel single-site Stimulation) und bei Stimulation über den Adapter bei Reizstärken, die deutlich über den Reizschwellen beider Elektroden lagen (dual-site Stimulation), aufgezeichnet. Diese EKGs dienten bei Kontrolluntersuchungen als Vergleich, um den Stimulationsort zu ermitteln bzw. zu verifizieren.

Eine zusätzliche Hilfe stellt das durch den Schrittmacher abgeleitete intraatriale Elektrogramm (AEGM) dar, das sich beim Übergang von single-site auf dual-site Stimulation oft deutlich ändert. Da das AEGM aber nicht lokalisationspezifisch ist und oft vom Spike überlagert wird, ist es nicht als alleiniges Diskriminationsinstrument geeignet.

2.2.2 Diagnostik des Vorhofflimmerns

2.2.2.1 Grundlagen

Da mit der Studie die Häufigkeit von Vorhofflimmern untersucht wurde und die Quantifizierung von VHF in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt wird (vgl. Einleitung), wird im Folgenden die Diagnostik des VHF näher beschrieben.

Im Mittelpunkt standen die in den Schrittmacher integrierten Diagnosefunktionen, unterstützt durch das vom Patienten geführte Symptomtagebuch. Bei Zwischenuntersuchungen wurde außerdem der Herzrhythmus mittels Oberflächen-EKG dokumentiert.

Der implantierte Schrittmacher bietet erweiterte Funktionen zur Diagnostik von atrialen Hochfrequenzepisoden (AHF). Als Parameter für die Wertung eines Herzrhythmus als AHF wurde die Detektion einer atrialen Frequenz von mindestens 200/min für 5 s programmiert. Eine AHF wurde als beendet gewertet, wenn die atriale Frequenz für mindestens 5 Schläge unter 200/min betrug. Diese Definition der AHF wurde bei allen Patienten über die gesamte Studie beibehalten.

Der Schrittmacher speichert die Anzahl der detektierten AHF, die kumulierte Dauer (als Angabe in Prozent der Beobachtungszeit) sowie Zeitpunkt des Beginns, Dauer und maximale Frequenz der ersten, der schnellsten, der längsten und der letzten 12 AHF. Vom Beginn der ersten und der letzten sieben Episoden werden alle wahrgenommenen und stimulierten atrialen und ventrikulären Erregungen aufgezeichnet (Markerannotation).

Optional wird zusätzlich ein atriales Elektrogramm (AEGM) vom Beginn dieser AHF gespeichert.

Diese AHF wurden von uns als Vorhofflimmern interpretiert bzw. als Surrogatparameter für VHF benutzt. Es gibt zwar Vorhoftachykardien mit einer Frequenz > 200/min, die kein VHF sind, die eingeschlossenen Patienten hatten aber sicher diagnostiziertes paroxysmales Vorhofflimmern in der Anamnese. Gelegentliche, anders geartete Vorhoftachykardien wie VHF zu werten, ist unproblematisch, da diese zumindest hinsichtlich Hämodynamik und Symptomatik ähnliche

Folgen haben. Außerdem ermöglichte die Aufzeichnung von AEGM bzw. Markerannotation eine Klassifikation exemplarischer AHF (siehe Abb. 2.2).

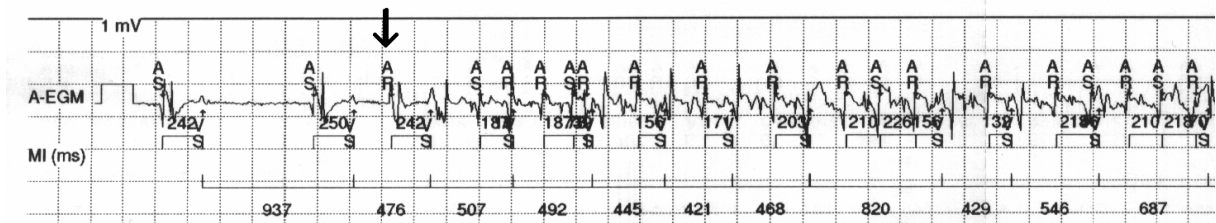


Abb. 2.2: AEGM und Markerannotation einer atrialen Hochfrequenzepisode

Am Anfang ist noch ein Sinusrhythmus (Zykluslänge 937 ms) zu erkennen. Eine SVES (nachträglich mit Pfeil markiert) induziert Vorhofflimmern, das korrekt als atriale Hochfrequenzepisode detektiert wurde.

(AS, VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms)

2.2.2.2 Probleme der schrittmacherbasierten Vorhofflimmerdiagnostik

Da von der Zuverlässigkeit der Detektion des Vorhofflimmerns die Ergebnisse der gesamten Studie abhängen, werden mögliche diagnostische Probleme im Folgenden besprochen.

2.2.2.2.1 Undersensing (Nicht-Detektion von atrialen Depolarisationen)

Einzelne P-Wellen während atrialer Hochfrequenzepisoden können dann nicht detektiert werden, wenn sie in die Zeit des 'Blinding' nach einer ventrikulären Erregung (post-ventricular atrial blinding, PVAB) fallen (siehe Abb. 2.3).

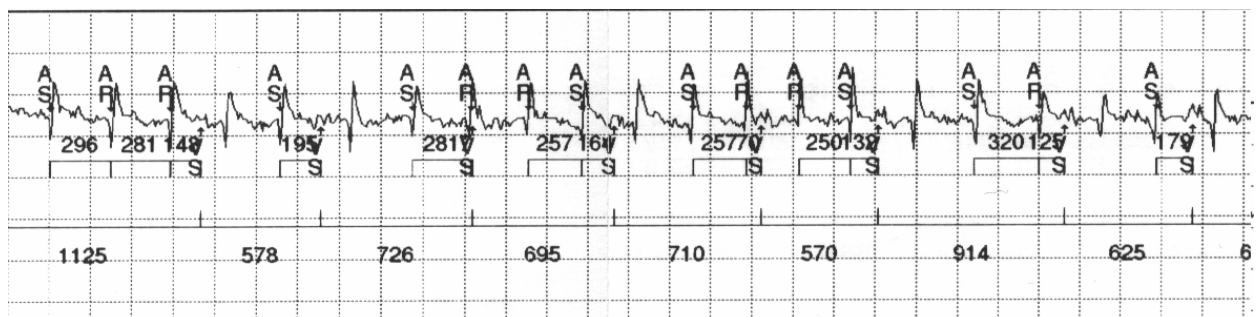


Abb. 2.3: AEGM und Markerannotation bei Vorhofflimmern mit Undersensing

Man erkennt im AEGM atriale Depolarisationen mit einer Frequenz von etwa 190-240/min. Depolarisationen, die in die PVAB (hier 180 ms) fallen, werden nicht detektiert.

Die ventrikuläre Erregung ist im AEGM als niedrigamplitudige M-Konfiguration zu erkennen, hier keine Fehldetektion als atriales Ereignis.

(AS, VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms)

Während des Vorhofflimmerns sind die P-Wellen meist kleinamplitudig, weil nur kleine Bereiche des atrialen Myokards synchron erregt werden. Bei Patienten, die im Vorhofflimmern zur Kontrolluntersuchung kamen, haben wir teilweise P-Wellen-Amplituden von 0,25-0,35 mV gemessen. Daher wurde die Empfindlichkeit routinemäßig auf 0,25 mV programmiert. Bei

Patienten, bei denen Undersensing anhand des AEGM festgestellt oder vermutet wurde, programmierten wir eine Empfindlichkeit von 0,18 mV. Man muss trotzdem davon ausgehen, dass nicht jede atriale Depolarisation detektiert wird (siehe Abb. 2.4).

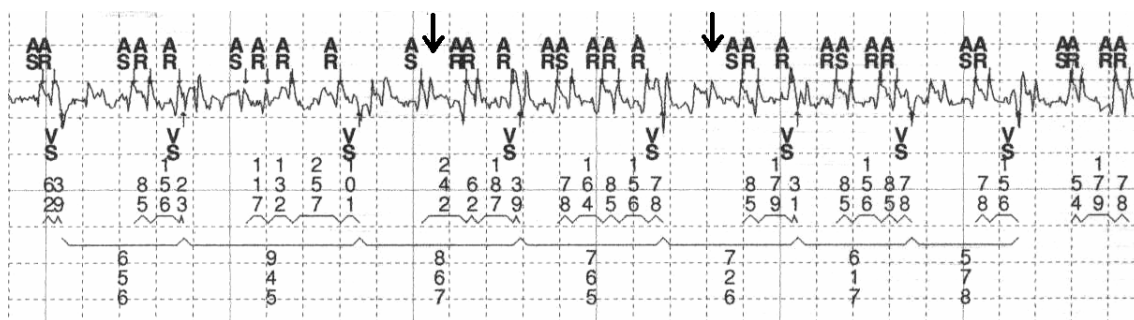


Abb. 2.4: AEGM und Markerannotation bei Vorhofflimmern mit Undersensing

Man erkennt im AEGM atriale Depolarisationen mit einer Frequenz von 240 - 600/min. Depolarisationen, die in die PVAB (siehe Abb. 2.3, hier 180 ms) fallen, werden nicht detektiert. Im AEGM erkennt man außerdem atriale Depolarisationen außerhalb der PVAB, die ebenfalls nicht detektiert werden (nachträglich mittels Pfeil gekennzeichnet). Hier liegt ein Undersensing vor, wohl aufgrund der geringen Amplituden der Vorhofdepolarisationen (zum Teil < 0,5 mV) (AS, VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms bzw. 1 mV)

Durch Undersensing könnten VHF-Episoden der Detektion entgehen, bei den programmierten niedrigen Empfindlichkeiten ist ein vollständiges Undersensing jedoch unwahrscheinlich, allenfalls könnten sehr kurze VHF-Episoden der Detektion entgehen.

Vermehrtes Undersensing kann aber dazu führen, dass eine atriale Hochfrequenzepisode fälschlicherweise zu früh als beendet erklärt wird. Während einer VHF-Episode werden dadurch mehrere kürzere AHF aufgezeichnet. Dadurch wird die Gesamtdauer des Vorhofflimmerns etwas zu niedrig bestimmt, die Anzahl der Hochfrequenzepisoden, unter Umständen sehr stark, zu hoch. Das Ausmaß dieser Art der Fehldetektion kann nicht sicher bestimmt werden.

Anhand der Episoden, zu denen ein gespeichertes AEGM vorliegt, kann man grob abschätzen, ob Undersensing bei einem Patienten ein relevantes Problem darstellt. Wenn das Undersensing zumindest intraindividuell in etwa gleichbleibend ist, können die Schrittmacherdaten als Äquivalent für die realen Verhältnisse angesehen werden, da alle Therapiephasen betroffen sind.

Ein weiteres Hilfsmittel zur Schätzung des Undersensing bietet der Vergleich der AHF-Daten mit den Mode-Switch-Daten. Mode-Switch (MS) heißt, dass der Schrittmacher bei hohen atrialen Frequenzen aus getriggerten Funktionsmodi (z.B. DDD) in nicht-getriggerte Modi (z.B. DDI) umschaltet, um eine zu schnelle ventrikuläre Stimulation zu vermeiden. Bei den Patienten der DUSTI-Studie wurde der Schrittmacher so programmiert, dass bei atrialen Frequenzen von über 175/min bei mindestens 4 von 7 konsekutiven Vorhofdepolarisationen ein Mode-Switch stattfand. Fiel die atriale Frequenz für 8 konsekutive Schläge unter 175/min wurde wieder in den ursprünglichen Modus gewechselt. Der Schrittmacher speicherte Anzahl und kumulierte Dauer der MS-Episoden. Anhand der Definitionen für AHF und MS sieht man, dass bei kurzzeitigem Undersensing eine MS-Episode weniger schnell abgebrochen wird. Dadurch vermindert sich

der Fehler, dass zu viele Episoden gezählt werden. Der Vergleich der AHF mit den MS-Episoden kann allerdings nur in den Therapiephasen mit Überstimulation stattfinden (siehe Kapitel 2.2.3), da in der backup-Phase kein MS programmiert wurde.

Insgesamt wird jedoch klar, dass die kumulierte Episodendauer - d. h. die VHF-Last - ein validerer Parameter ist als die Episodenzahl.

2.2.2.2.2 Oversensing

uni-, bi- und tripolare Wahrnehmung

Unipolare Wahrnehmung birgt ein vielfach höheres Risiko für Fehldetektionen atrialer Erregungen im Sinne eines Oversensing als bipolare Wahrnehmung.¹²³ Grund dafür ist, dass zwischen den Elektroden eine große Distanz (20-30 cm) liegt und somit beispielsweise Muskeltätigkeit der Brustmuskulatur eine atriale Depolarisation vortäuschen kann. Deshalb wurde von uns nur bipolare Wahrnehmung programmiert. Die spezielle Konfiguration der atrialen Elektroden (wie unter 2.2.1.1 beschrieben) führt allerdings zu einem größeren Wahrnehmungsfeld. Anode ist der Ring der bipolaren Elektrode, Kathode sind jedoch die Spitzen beider atrialer Elektroden. Diese Vergrößerung des Wahrnehmungsfeldes könnte das Risiko von Oversensing, insbesondere bei den programmierten niedrigen Empfindlichkeiten (siehe Kapitel 2.2.2.2.1), erhöhen. Ob das der Fall ist, kann durch unsere Studie nicht geklärt werden, zumindest haben wir nur bei einem Patienten sporadisch Oversensing durch Muskeltätigkeit oder ähnliches festgestellt (siehe Abb. 2.5).

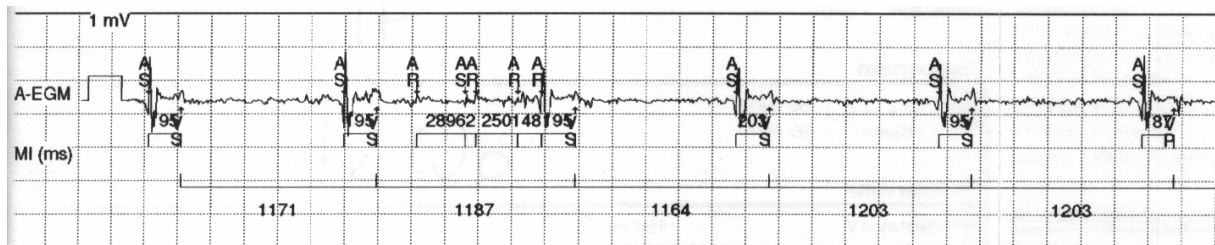


Abb. 2.5: AEGM und Markerannotation einer durch Oversensing fehl-detektierten atrialen Hochfrequenzepisode

Man erkennt im AEGM einen Sinusrhythmus mit etwa 50/min. Bei einer programmierten Empfindlichkeit von 0,25 mV wurden Störsignale als atriale Depolarisationen gewertet und somit fälschlicherweise eine atriale Hochfrequenzepisode detektiert. (AS, VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms)

Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung

Eine weitere Ursache für Oversensing ist die atriale Wahrnehmung ventrikulärer Erregung (Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung).

Da die septale Elektrode ventrikelnah platziert wurde und ein größeres Wahrnehmungsfeld vorliegt, muss man mit vermehrter Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung rechnen.¹²² Dann kann fälschlicherweise eine atriale Hochfrequenzepisode detektiert werden, bei Wahrnehmung jedes ventrikulären Ereignisses ab einem Eigenrhythmus von 100/min (siehe Abb. 2.6).

Da alle Patienten mit Sotalol ein bradykardisierendes Antiarrhythmikum erhielten, ist eine VHF-Fehldetektion größeren Ausmaßes allein durch Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung bei Sinusrhythmus wenig wahrscheinlich.

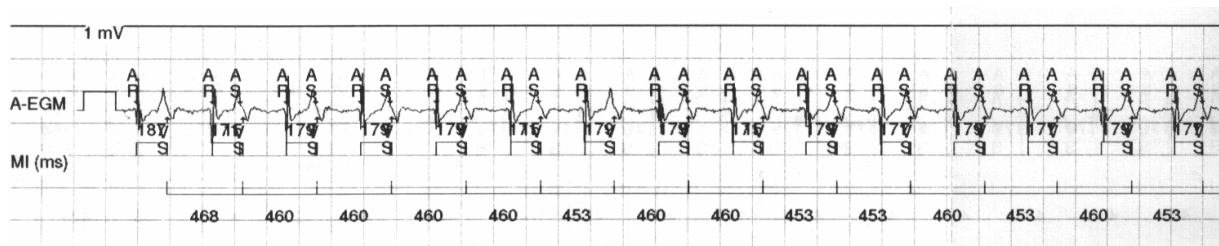


Abb. 2.6: AEGM und Markerannotation einer durch Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung fehldetektierten atrialen Hochfrequenzepisode

Der Streifen zeigt einen atrialen Rhythmus mit etwa 130/min mit Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung. Dadurch detektiert der Schrittmacher eine atriale Frequenz von 260/min und wertet den Rhythmus als atriale Hochfrequenzepisode. Im AEGM sieht man auch, dass ventrikuläres und atriales Signal in etwa gleich stark wahrgenommen werden; es ist hier also nicht möglich die Fehldetektion durch Programmierung einer höheren Empfindlichkeit zu vermeiden. (AS,VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms)

Von Bedeutung wird die Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung vor allem in Verbindung mit dem im Folgenden beschriebenen atrialen Double-count.

atrialer Double-count

Da im rechten Vorhof zwei Elektroden platziert sind, ist es möglich, dass eine atriale Depolarisation, die sich hinreichend langsam ausbreitet, zweimal detektiert wird. Diese Fehldetektion wird im Folgenden als Double-count bezeichnet.

Auch während atrialer single-site Stimulation könnte Double-count auftreten, während dual-site Stimulation hingegen nicht.

Die Stimulationsfunktion des Schrittmachers wird dadurch nicht beeinflusst, da die zweite Detektion in die Refraktärzeit fällt. Es kann allerdings fälschlicherweise eine atriale Hochfrequenzepisode detektiert werden, bei Double-count bei jedem atrialen Ereignis ab einem Eigenrhythmus von 100/min.

Da alle Patienten mit Sotalol ein bradykardisierendes Antiarrhythmikum erhielten, ist eine VHF-Fehldetektion allein durch Double-count bei Sinusrhythmus wenig wahrscheinlich.

atrialer Triple-count

Treten gleichzeitig Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung und atrialer Double-count auf (von uns als Triple-count bezeichnet), reicht ein Eigenrhythmus von 67/min, um eine Detektion als atriale Hochfrequenzepisode zu veranlassen.

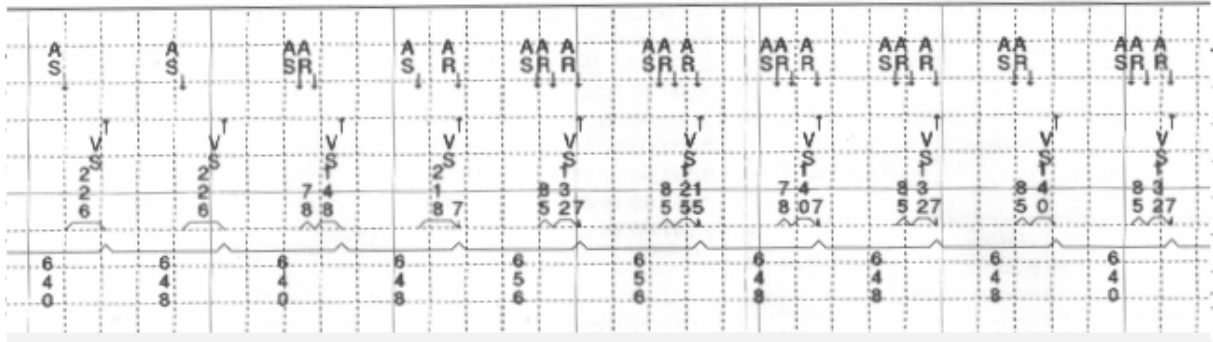


Abb. 2.7: Markerannotation einer durch Triple-count fehl-detektierten atrialen Hochfrequenzepisode

Man erkennt einen Sinusrhythmus um 92/min. Initial noch korrekte Wahrnehmung, dann Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung und atrialer Double-count, daher Detektion als atriale Hochfrequenzepisode; keine AEGM-Speicherung, vgl. aber Abb. 2.8; (AS, VS - im Atrium bzw. Ventrikel wahrgenommenes Ereignis; AR - im Atrium in der Refraktärzeit wahrgenommenes Ereignis, 1 Kästchen = 200 ms)

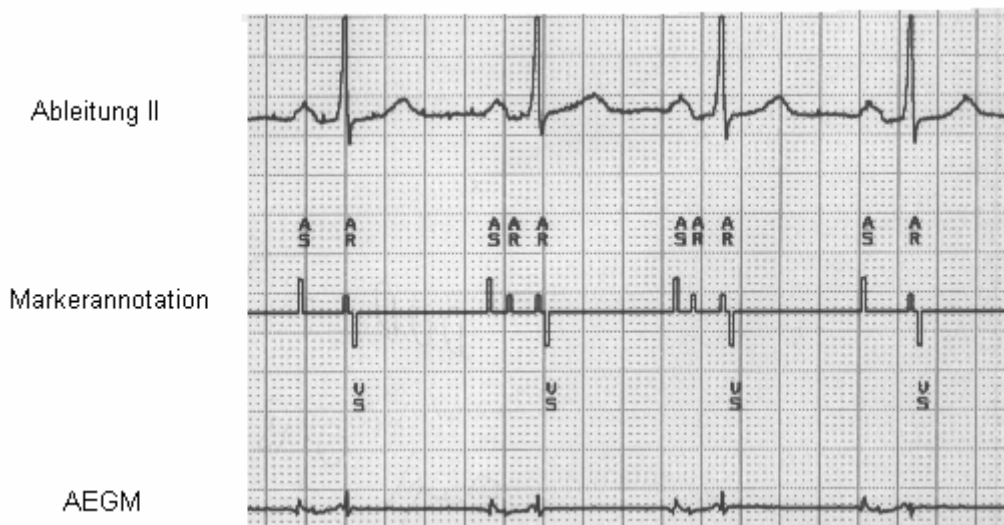


Abb. 2.8: Triple-count in Oberflächen-EKG, Markerannotation und AEGM

Dokumentation von Triple-count während einer Kontrolluntersuchung bei demselben Patienten wie in Abb. 2.7.

Wie hier umfassend dargestellt, birgt Oversensing die Gefahr, dass AHF detektiert werden, obwohl keine tachykarde Herzrhythmusstörung vorliegt. Die Bedeutung dieser Fehldetektion lässt sich ebenfalls nur aus den exemplarisch aufgezeichneten AEGM grob schätzen. Wenn sie häufiger auftritt, können die Schrittmacherdaten nicht als Äquivalent für VHF gewertet werden, da - im Gegensatz zum Undersensing - Oversensing nicht in allen Therapiephasen gleich wahrscheinlich ist; z.B. kann atrialer Double-count nicht während dual-site Stimulation auftreten.

2.2.3 Studiendesign

Die DUSTI-Studie war eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Cross-over-Studie. In der ersten Therapieperiode wurden alle Patienten möglichst wenig im Vorhof stimuliert (backup-Phase), um zu beurteilen, wie häufig Vorhofflimmern ohne atriale Stimulation ist. Dann wurden in randomisierter Reihenfolge zwei verschiedene Perioden mit möglichst stetiger atrialer Stimulation (Überstimulation) durchgeführt, zum einen single-site Stimulation, zum anderen dual-site Stimulation. Alle Patienten durchliefen die Studie nach dem auf dem in Abbildung 2.9 gezeigten Schema.

2.2.4 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Vorhofflimmer-Last, ausgedrückt als Anteil der Beobachtungszeit, in dem Vorhofflimmern vorlag.

Sekundäre Endpunkte waren:

- Anzahl der Vorhofflimmerepisoden
- Dauer des rezidivfreien Intervalls
- Symptomatik der Patienten
- Häufigkeit von notwendigen Medikationsänderungen und Kardioversionen
- Sicherheit der atrial-septalen Sondenimplantation
- Zeitlicher Verlauf der elektrischen Messwerte der atrialen Elektrodenkonfiguration

2.2.5 Präoperative Untersuchungen

Vor der Implantation wurde bei allen Patienten die Schrittmacherindikation, Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es wurde eine spezielle Anamnese bezüglich der Häufigkeit von VHF, der Erkrankungsdauer, etwaiger Kardioversionen, auftretender Symptome, der Medikation und anderer Grunderkrankungen erhoben. Außerdem wurden ein 12-Kanal-EKG, ein 24 h-Langzeit-EKG, eine Spiroergometrie und eine Echokardiografie durchgeführt.

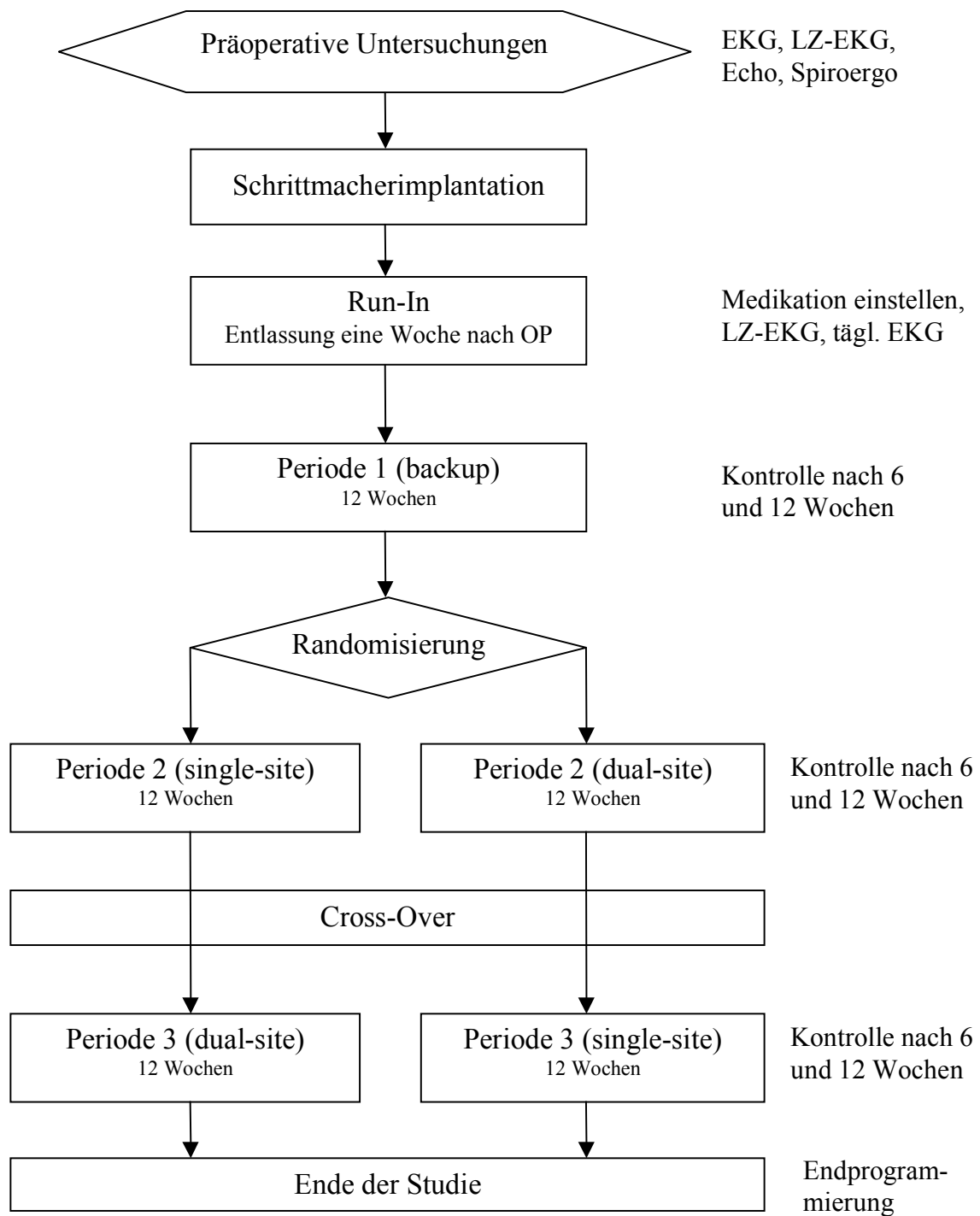


Abb. 2.9: Flussdiagramm der DUSTI-Studie

Kontrolle jeweils mit Abfrage des Schrittmacherspeichers, Symptomabfrage, EKG, Sotalol-Spiegel-Bestimmung. Kontrollen nach 12, 24 und 36 Wochen zusätzlich mit Spiroergo. Nähere Erläuterungen folgen in den Abschnitten 2.2.5 bis 2.2.10.
(LZ-EKG=24 h-Langzeit-EKG, Echo=Echokardiografie, Spiroergo=Spiroergometrie)

2.2.6 Implantation

Die Implantation des Schrittmachersystems erfolgte in Lokalanästhesie. Allen Patienten wurde präpektoral ein Zwei-Kammer-Schrittmacher der Firma Medtronic (Kappa 730DR) implantiert.

Die endokardialen Schrittmachersonden wurden über die Vena subclavia platziert.

Zuerst wurde eine bipolare, passiv fixierbare Ventrikelsonde (Medtronic CapSure SP 5034 oder 5054) im Apex des rechten Ventrikels platziert. Die bipolare Impedanz, R-Wellen-Amplitude und Reizschwelle wurden dokumentiert.

Dann wurde eine unipolare, aktiv fixierbare Vorhofsonde (Medtronic CapSure Fix 4067) hoch lateral im rechten Vorhof platziert. Die unipolare Impedanz, P-Wellen-Amplitude und Reizschwelle wurden dokumentiert und ein 12-Kanal-EKG bei Stimulation über die laterale Sonde aufgezeichnet.

Danach wurde eine bipolare, aktiv fixierbare Vorhofsonde (Medtronic CapSure Fix 4068) im rechten Vorhof am Vorhofseptum in der Nähe des Ostiums des Sinus coronarius platziert. Die uni- und bipolare Impedanz, P-Wellen-Amplitude und Reizschwelle wurden dokumentiert und ein 12-Kanal-EKG bei Stimulation über die septale Sonde aufgezeichnet.

Die Sondenlage wurde fluoroskopisch dokumentiert (Abb. 2.10).

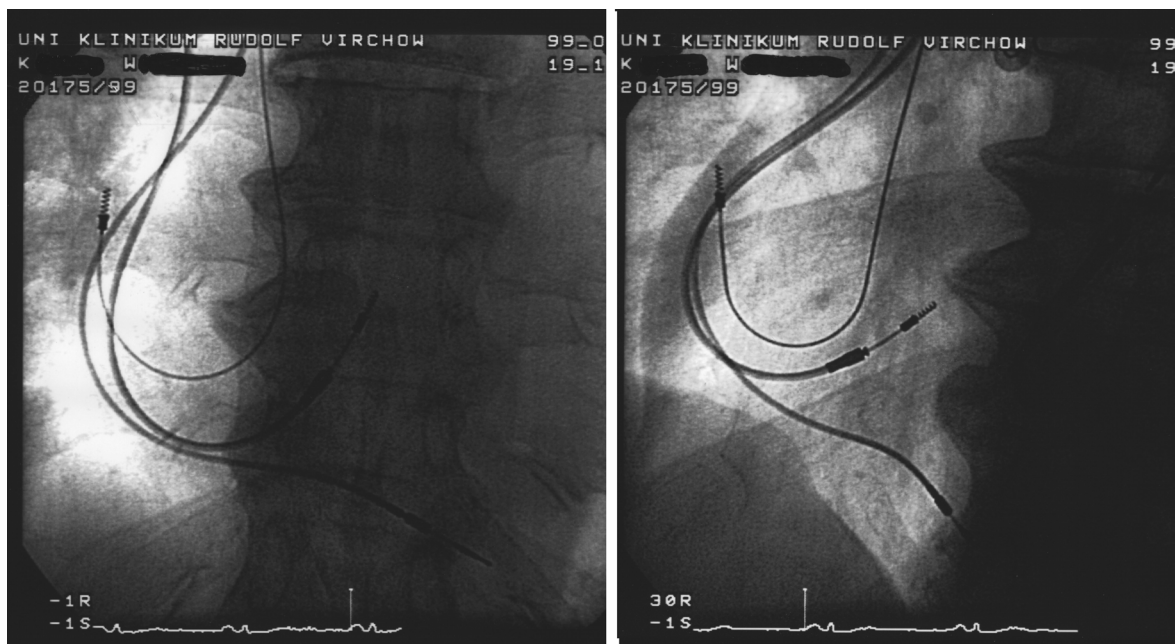


Abb. 2.10: Lage der Schrittmachersonden

Intraoperative Dokumentation, ap-Projektion und RAO-Projektion. Man erkennt jeweils links im Bild die Spitze der Sonde an der lateralen Wand des rechten Vorhofs. Rechts oben im Bild ist die Spitze der Vorhofsonde am interatrialen Septum zu sehen. Unten im Bild sieht man die ventrikuläre Sonde.

Wurde bei Patienten ein bestehendes Schrittmachersystem ausgewechselt, wurden funktionsfähige Sonden belassen. Zusätzlich wurden die "fehlenden Sonden" implantiert, wobei die septale Vorhofsonde so gewählt wurde, dass es jeweils eine uni- und eine bipolare Vorhofsonde gab.

Die Vorhofsonden wurden mit einem bipolaren Y-Adapter (Medtronic 2872) konnektiert. Es wurden sowohl für die uni- als auch für die bipolare Konfiguration die Impedanz, die P-Wellen-Amplitude und die single-site und dual-site Reizschwelle mit der in Kapitel 2.2.8.3 beschriebenen Vorgehensweise bestimmt. Zur Diskriminierung der Stimulationsorte wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. (siehe Kapitel 2.2.1.2)

Abschließend wurden die Ventrikelsonde und der Y-Adapter mit dem Schrittmacher konnektiert, der Schrittmacher implantiert und die Wunde verschlossen.

Die Operationsdauer und die Durchleuchtungszeit wurden dokumentiert.

2.2.7 Run-In

Spätestens ab der Operation nahmen alle Patienten Sotalol (3-4 mg/kg*d) ein. Andere Antiarrhythmika wurden spätestens zur Operation abgesetzt. Die Patienten wurden nach ihrem individuellen Thrombembolierisiko antikoaguliert.³³

Während des postoperativen stationären Aufenthalts, in der Regel 5 - 7 Tage, wurde täglich ein EKG zur Rhythmuskontrolle geschrieben. Ferner wurde einmalig ein 24 h-LZ-EKG aufgezeichnet. Vor Entlassung wurde die korrekte Sondenlage durch eine Röntgenaufnahme des Thorax bestätigt, sowie der Blutspiegel von Sotalol und die INR bestimmt.

Der Schrittmacher wurde wie folgt programmiert:

Modus: DDI, Interventionsfrequenz: 50/min (Nachtabsenkung auf 40/min), atriale Empfindlichkeit 0,25 mV, atriale Impulsamplitude und Impulsdauer: mind. doppelte Reizschwelle (Standardwert: 3,5 V / 0,4 ms).

Die Diagnosefunktionen des Schrittmachers für AHF wurden wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben programmiert. Ferner wurde die Aufzeichnung eines AEGM für AHF aktiviert.

Nach Abheilung der Operationswunde wurde der Patient nach Hause entlassen.

2.2.8 Kontrolluntersuchungen

2.2.8.1 Ablauf der Kontrolluntersuchung

Die Patienten wurden alle 6 Wochen zur Kontrolluntersuchung wieder einbestellt. Bei Bedarf, z.B. aufgrund subjektiv veränderter Symptomatik, konnten die Patienten auch zu Zwischenkontrollen die Schrittmacherambulanz aufsuchen.

Bei jeder Kontrolle wurden aufgetretene Symptome erfragt, zur Diagnose des Herzrhythmus ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, zur Ermittlung der Häufigkeit von VHF der Schrittmacherspeicher ausgelesen (siehe Kapitel 2.2.8.2) und eine Kontrolle der Schrittmacherfunktion (siehe Kapitel 2.2.8.3) durchgeführt. Bei den sechswöchentlichen Routinekontrollen wurde außerdem die INR sowie der Sotalolspiegel bestimmt. Nach jeweils 12 Wochen war eine Behandlungsphase beendet. Bei diesen Kontrollen wurde der Schrittmacher so programmiert, dass der laut Randomisierung vorgesehene Stimulationsmodus vorlag (siehe Kapitel 2.2.8.4). Außerdem

wurde in jeder Behandlungsphase eine Spiroergometrie und bei Bedarf ein 24 h-LZ-EKG und eine Echokardiografie durchgeführt.

2.2.8.2 Abfrage des Schrittmacherspeichers

Um die Häufigkeit des Vorhofflimmerns zu messen, nutzten wir die oben beschriebenen Diagnosefunktionen des Schrittmachers.

Der Anteil der Zeit seit der letzten Kontrolluntersuchung, in dem VHF vorlag (VHF-Last), die Anzahl der VHF-Episoden, der Zeitpunkt der ersten Episode und die Dauer der längsten Episode wurden dokumentiert.

Mit Hilfe der gespeicherten Markerannotationen verifizierten wir die korrekte Diagnostik von Vorhofflimmern. Während der ersten 12 Wochen wurde ein AEGM vom Beginn der ersten Episode aufgezeichnet, um zu erkennen, welcher Mechanismus Vorhofflimmern initiiert, aber auch, um die Wahrnehmungsfunktionen des Schrittmachers zu überprüfen. Aus Gründen der Stromersparnis wurde im weiteren Verlauf auf die Speicherung des AEGM verzichtet, die Markerannotation reichte in der Regel aus, die aufgezeichnete atriale Hochfrequenzepisode zu klassifizieren.

2.2.8.3 Kontrolle der Schrittmacherfunktion

Zur Überprüfung der Funktion von Schrittmacher und Sonden wurde bei jeder Kontrolluntersuchung die Impedanz des atrialen Sondensystems und der Ventrikelsonde, die gemessene Amplitude des atrialen und ventrikulären intrinsischen Signals und atriale und ventrikuläre Reizschwellen für Stimulation mit 2,5 V bestimmt, dokumentiert und mit den bekannten Messwerten verglichen. Die atriale Reizschwelle wurde jeweils für unipolare und bipolare Stimulation bestimmt. Dabei wurde zuerst die absolute Reizschwelle bestimmt. Hier lag in der Regel single-site Stimulation vor, was durch Vergleich mit den intraoperativ aufgezeichneten EKGs und durch Änderung der P-Wellen-Morphologie bei hoher Reizstärke bestätigt wurde. Auf den Ort der single-site Stimulation (lateral oder septal) konnte ebenfalls aus der P-Wellen-Morphologie geschlossen werden. Nun wurde die Impulsdauer in vom Schrittmacher vorgegebenen Stufen erhöht. Die geringste Reizstärke mit der die bekannte P-Wellen-Morphologie für dual-site Stimulation erzielt werden konnte, wurde als die Reizschwelle für dual-site Stimulation gewertet.

Die sichere Stimulation an der Reizschwelle wurde mittels EKG dokumentiert.

2.2.8.4 Programmierung des Schrittmachers

Zum Abschluss der Kontrolluntersuchung wurde der Schrittmacher so programmiert, dass der laut Studienprotokoll geforderte Stimulationsmodus vorlag. Dazu wurde der Schrittmacher in den ersten 12 Wochen (backup-Phase) wie folgt programmiert:

Modus: DDI, Interventionsfrequenz: 50/min (Nachtabsenkung auf 40/min), atrial bipolare Stimulation, Impulsamplitude und Impulsdauer: mind. doppelte Reizschwelle (Standardwert: 3,5 V / 0,4 ms)

Damit sollte erreicht werden, dass möglichst viel Eigenrhythmus vorliegt.

Ab der 12-Wochen-Kontrolluntersuchung wurde der Schrittmacher wie folgt programmiert:

Modus: DDDR, Interventionsfrequenz 10/min über der Eigenfrequenz

Damit sollte erreicht werden, dass möglichst wenig Eigenrhythmus vorliegt.

Zur dual-site Stimulation wurde bipolare Stimulation gewählt, Impulsamplitude und Impulsdauer wurden deutlich über der dual-site-Reizschwelle programmiert.

Zur single-site Stimulation wurde unipolare Stimulation gewählt, Impulsamplitude und Impulsdauer wurden deutlich über der single-site-Reizschwelle programmiert, auf jeden Fall aber unter der dual-site-Reizschwelle. Lagen single-site- und dual-site-Reizschwelle nah beieinander, wurde bei stabilen Reizschwellen und nicht schrittmacherabhängigen Patienten auch eine geringere Sicherheitsmarge in Kauf genommen, um single-site Stimulation programmieren zu können.

2.2.9 Besondere Ereignisse

Jede Komplikation, insbesondere die durch die Behandlung in der Studie verursachten, wurde dokumentiert und bestmöglich behandelt.

Bestand VHF über 48 h, wurde der Patient kardiovertiert, um wieder Sinusrhythmus herzustellen. Die externe elektrische Kardioversion war Methode der ersten Wahl.

2.2.10 Studienende

Bei der letzten Kontrolluntersuchung nach 36 Wochen wurde der Schrittmacher so programmiert, wie in der Phase, in der die geringste Belastung durch Vorhofflimmern bestand.

Die Patienten wurden in eine normale Schrittmacherkontrolle entlassen.

2.2.11 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft® Excel 97, die statistische Auswertung wurde mit SPSS für Windows® 9.0 durchgeführt.

Wenn nicht anders angegeben, werden Messwerte wie folgt dargestellt:

Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimalwert-Maximalwert)

Als signifikant werden p-Werte $\leq 0,05$ betrachtet.

Als Test auf Mittelwertgleichheit wurde bei normalverteilten Messwerten der t-Test für

verbundene Stichproben ("gepaarter t-Test") verwendet.

Die Daten der wichtigsten Endpunkte, VHF-Last und Anzahl der VHF-Episoden, waren asymmetrisch verteilt. Um die Verteilung zu symmetrisieren und an eine Normalverteilung anzunähern, wurden diese Daten transformiert. Als geeignete Transformationen¹²⁴ erwies sich für die VHF-Last: $x' = \arcsin(\sqrt{x/100})$ und für die Episodenanzahl: $x' = \ln(x + 1)$.

Tests auf Vorliegen einer Normalverteilung wurden nicht durchgeführt.¹²⁵

Bei anderen nicht normalverteilten Messwerten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Dauer des rezidivfreien Intervalls wurde mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet, die entsprechenden p-Werte mit dem Log-Rang-Test berechnet.

Im Falle fehlender Daten bei verbundenen Stichproben wurden für die deskriptive Statistik alle Daten einbezogen, nur bei Tests auf Mittelwertgleichheit wurden "nicht paarbare" Daten ausgeschlossen.

Bei der Zusammenfassung von asymmetrisch verteilten Daten muss berücksichtigt werden, dass Mittelwerte und Standardabweichungen die Lage der Daten nur unzureichend beschreiben.¹²⁶ Um die Übersichtlichkeit zu verbessern, werden sie trotzdem aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen der transformierten Daten beschreiben deren Lage ausreichend gut, sind allerdings nicht praktisch zu interpretieren. Daher werden diese Werte retransformiert angegeben. Sie dienen damit nicht zur Lagebeschreibung der Originaldaten, sondern vermitteln eher, wie diese durch die Transformation gewichtet werden.

3 Ergebnisse

Ziel der DUSTI-Studie war zum einen, die protektive Wirksamkeit einer atrial bifokalen ("dual-site") Überstimulation zu zeigen. Zum anderen sollte die Durchführbarkeit und Sicherheit der im Kapitel 2.2 beschriebenen innovativen Methode zur Überstimulation evaluiert werden. Außerdem muss geprüft werden, inwieweit die beschriebenen Probleme bei der Diagnostik des Vorhofflimmerns die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Daher werden zunächst Ergebnisse präsentiert, die die verwendeten Methoden charakterisieren.

Daran schließen sich die Daten an, die über die Therapiewirksamkeit Aufschluss geben.

3.1 Evaluation der Methoden der DUSTI-Studie

3.1.1 Allgemeine Studiendaten

In die DUSTI-Studie wurden 19 Patienten eingeschlossen. Beendet wurde der Einschluss aufgrund einer Zwischenanalyse, die zeigte, dass ein Vorteil der dual-site Stimulation auch bei Einschluss der geplanten 30 Patienten höchstwahrscheinlich nicht gezeigt werden kann.

Der Einschluss begann am 15.02.1999 und endete am 20.12.1999. Der letzte Patient beendete die Studie am 02.10.2000.

Während dieser Zeit verstarb kein Patient, thrombembolische Ereignisse wurden ebenfalls nicht beobachtet. Kein Patient brach die Studie vorzeitig ab.

3.1.2 Schrittmacherimplantation

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 151 ± 34 min (100 min - 240 min). Die mittlere Durchleuchtungszeit betrug $23,4 \pm 12,4$ min (6,8 min - 53 min). Intraoperativ traten keine Komplikationen auf. Postoperativ entwickelte sich bei einem Patienten ein Hämatom der Schrittmachertasche, das mittels Punktion entlastet wurde. Weitere operationsbedingte Komplikationen traten nicht auf.

3.1.3 Sicherheit und Eigenschaften der implantierten Sonden

3.1.3.1 Sicherheit der implantierten Sonden

Bei vier Patienten traten Sondendislokationen auf. Dislozierte Sonden wurden in einer zweiten Operation refixiert. Eine der refixierten Sonden dislozierte erneut und wurde entfernt.

Insgesamt waren eine laterale Vorhofsonde (6% der lateral implantierten Sonden), vier septale Vorhofsonden (18% der septal implantierten Sonden) und keine ventrikuläre Sonde betroffen.

Alle Dislokationen ereigneten sich in den ersten 6 Wochen nach der Entlassung, keine der Dislokationen hatte eine den Patienten gefährdende Komplikation zur Folge. Sonstige sondenbezogene Komplikationen, wie Infektionen oder Sondenbrüche, ereigneten sich nicht.

3.1.3.2 Elektrische Messwerte bei Implantation

Bei der Implantation erhobene Messwerte der implantierten atrialen Elektroden werden in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Um die Vergleichbarkeit der Elektroden zu gewährleisten, werden die Werte bei unipolarer Konfiguration aufgeführt.

Tab. 3.1: Intraoperative elektrische Kenndaten der Vorhofelektroden

	Elektrode		Messwerte	Wilcoxon-Test	
	Ort	n		n	p
Reizschwelle bei 2,5 V [ms]	lateral	14	0,079 ± 0,076 (0,02 - 0,3)	13	0,016
	septal	16	0,136 ± 0,121 (0,03 - 0,4)		
Impedanz [Ω]	lateral	15	556 ± 93 (446 - 654)	13	0,133
	septal	16	618 ± 155 (451 - 977)		
P-Welle [mV]	lateral	15	4,2 ± 2,3 (1,1 - 8,6)	15	0,198
	septal	18	3,1 ± 1,9 (0,5 - 7,7)		

Bei einem Patienten trat während der Implantation nicht konvertierbares VHF auf, so dass Impedanz und Reizschwellen nicht gemessen werden konnten. Bei drei Patienten wurde ein bereits implantiertes Schrittmachersystem aufgerüstet, die Messwerte der belassenen Sonden gehen nicht in die Zusammenstellung ein. (Die P-Wellen und Reizschwellen liegen aber meist innerhalb der angegebenen Spannweite, die Impedanzen eher etwas niedriger.) Bei einer Patientin konnte nur bei 5 V, nicht aber bei 2,5 V eine septale Stimulation erreicht werden. Daher rühren die unterschiedlichen Angaben für n.

3.1.3.3 Elektrische Eigenschaften im Verlauf

Nach der Implantation konnte durch die Verbindung beider atrialer Elektroden mittels Y-Adapter keine Messung der P-Wellen-Wahrnehmung und der Impedanz der einzelnen Elektroden durchgeführt werden. Die Reizschwellen können jedoch bestimmt werden, die single-site-Reizschwelle entspricht der Reizschwelle der entsprechenden Elektrode, die dual-site-Reizschwelle entspricht dann der Reizschwelle der anderen Elektrode.

Für die Impedanz konnte nur der Verlauf der Messwerte bei Messung über Adapter und beide Sonden beobachtet werden. Bei bipolarer Messung änderte sich die Impedanz im Verlauf nicht, bei unipolarer Messung verminderte sich die Impedanz signifikant von 394 Ω bei der Operation auf 291 Ω nach 6 Wochen und stieg bis zur 36-Wochen-Kontrolluntersuchung wieder auf 319 Ω ($p < 0,01$ vs. OP und 6 Wochen) an.

Die P-Wellen-Wahrnehmung über Adapter und beide Sonden konnte bei den Kontrolluntersuchungen nur in sehr groben Stufen bestimmt werden, besondere Änderungen fielen im Verlauf nicht auf.

Tab. 3.2: Verlauf der Reizschwellen der atrialen Elektroden

Patient	laterale Elektrode					septale Elektrode				
	OP	6	12	24	36	OP	6	12	24	36
1	n.g.	VHF	0,06	0,06	0,06	0,3	VHF	0,09	0,09	0,09
2	0,04	n.g.	n.g.	0,09	0,09	0,07	0,09	0,12	0,09	0,09
3	VHF	n.g.	n.g.	n.g.	0,09	VHF	0,34	0,12	0,12	0,09
4	n.g.	0,06	0,09	n.g.	0,06	0,04	0,09	0,12	0,15	0,15
5	0,1	0,09	0,06	0,15	0,09	0,3	n.g.	0,34	0,34	0,34
6	0,4	0,34	0,21	0,27	0,27	0,06	0,15	0,12	n.g.	0,09
7	0,08	0,21	n.g.	0,21	0,21	0,05	0,09	0,09	0,12	0,09
8	0,05	0,09	0,12	0,09	0,09	0,04	0,21	0,15	0,15	0,21
9	n.g.	0,06	0,06	0,06	n.g.	# 0,3	# <1,5	n.g.	E.-b.	E.-b.
10	0,07	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,21	0,46	0,27	0,21
11	0,09	0,09	0,12	0,12	0,12	0,2	0,09	0,4	# 0,21	# 0,27
12	0,3	0,12	0,12	0,12	0,12	0,4	# 1,00	# 0,34	# 0,27	# 0,21
13	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,2	0,27	0,34	0,46	0,34
14	0,05	n.g.	0,09	0,09	0,09	# 0,1	0,34	# 0,46	## 0,46	# 1,25
15	0,05	0,09	0,09	0,09	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06
16	0,2	0,06	0,06	0,06	0,06	0,4	0,4	0,4	0,21	0,21
17	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,27	0,27	0,21	0,27
18	0,2	0,12	0,12	0,12	0,12	0,3	# 0,64	# 0,34	# 0,27	# 0,27
19	0,09	n.g.	0,06	0,06	VHF	0,08	n.g.	-	-	-
Median	0,085	0,09	0,09	0,09	0,09	0,145	0,24	0,27	0,21	0,21

Reizschwellen der Elektroden in unipolarer Konfiguration bei Messung über den Y-Adapter; dual-site-Reizschwelle als Reizschwelle der "schlechteren" Elektrode gewertet.
Bei Patient 2 wurde nach der 12-Wochen-Untersuchung die dislozierte laterale Elektrode refixiert, die Messwerte gehen nicht in die Berechnung des Medians ein. Bei den anderen dislozierten Elektroden wurden alle Messwerte nach der Refixation erhoben.
(OP=intraoperative Messung; 6, 12, 24 bzw. 36=Messung nach 6, 12, 24 bzw. 36 Wochen;
VHF=Messung wegen VHF nicht möglich; n.g.=nicht gemessen; - =Sonde entfernt; # =keine Stimulation mit 2,5 V möglich, Reizschwelle bei 5,0 V; ## =keine Stimulation mit 5,0 V möglich, Reizschwelle bei 7,5 V; E.-b.=Exit-block)

Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die Reizschwellen der lateralen Elektroden bei allen Patienten relativ konstant waren. Bei 11 Patienten waren die Reizschwellen bei Studienende gleich oder niedriger als bei Implantation, bei 6 Patienten maximal drei Stufen höher. (Bei einem

Patienten wurde bei der Implantation keine Reizschwelle bestimmt, der Patient mit der Dislokation der lateralen Sonde geht ebenfalls nicht in diese Aufstellung ein.)

Die Reizschwellen der septalen Elektrode waren nur bei 5 Patienten bei Studienende gleich oder niedriger als bei Implantation und bei weiteren 7 Patienten bis zu vier Stufen höher als bei Implantation. Bei 5 Patienten konnte bei Studienende mit 2,5 V keine Stimulation erzielt werden, davon hatte eine Patientin einen kompletten Exit-block der septalen Elektrode. (Bei einem Patienten wurde bei der Implantation keine Reizschwelle bestimmt, der Patient mit der entfernten septalen Sonde wurde ebenfalls nicht mitgezählt.)

Der Verlauf der Reizschwellen ist aus Tabelle 3.2 und Abbildung 3.1 zu entnehmen. Da aufgrund der verschiedenen Impulsamplituden (Standard: 2,5 V, bei hohen Reizschwellen 5,0 V) kein Mittelwert der Reizschwellen berechnet werden kann, ist der Median der Reizschwellen aufgetragen. Die mediane septale Reizschwelle lag bei allen Terminen oberhalb der lateralen Reizschwelle ($p < 0,05$ für alle Kontrolluntersuchungen ab der 12-Wochen-Kontrolluntersuchung). Die septale Reizschwelle war bei allen Kontrolluntersuchungen höher als bei Implantation ($p = 0,07$ für 6-Wochen-Kontrolluntersuchung, sonst jeweils $p < 0,05$). Da bei den septalen Elektroden deutlich zwei Subgruppen (in etwa konstante Reizschwellen vs. deutliche Reizschwellenanstiege) voneinander abzugrenzen sind, ist jedoch Vorsicht beim Vergleich der Mediane geboten

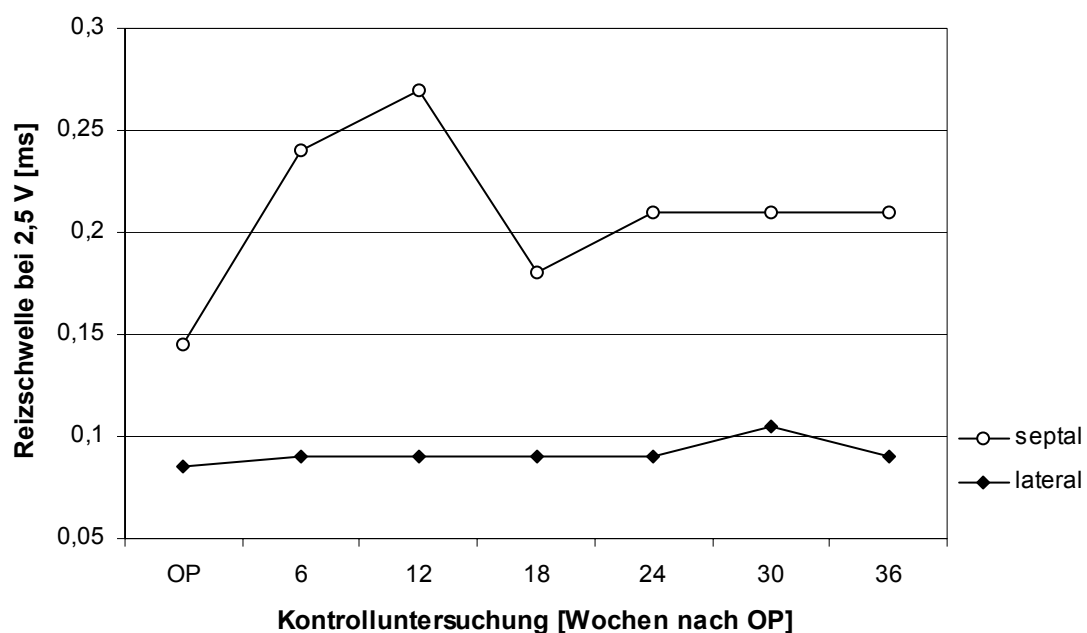


Abb. 3.1: Verlauf der Reizschwellen der atrialen Elektroden

3.1.4 Stimulationsorte

3.1.4.1 P-Wellen-Morphologien

Wie in Kapitel 2.2.1.2 beschrieben, wurde zur Ermittlung des Stimulationsortes die Morphologie der P-Wellen herangezogen. Dabei zeigte sich, dass bestimmte Morphologien, insbesondere in den Ableitungen II und III nach Einthoven, für die jeweiligen Stimulationsorte charakteristisch waren. Diese P-Wellen wurden jeweils ausgemessen.

Ein Patient wurde im Vorhofflimmern implantiert, dadurch konnten keine Stimulations-EKGs aufgezeichnet werden, vier weitere EKGs gehen wegen technischer Mängel (Verpolung, nicht dokumentierte Extremitätenableitungen oder schlechte Aufzeichnungsqualität) nicht in die folgende Aufstellung ein, zur späteren Ermittlung des Stimulationsortes waren sie jedoch geeignet. Das nächste dokumentierte EKG des jeweiligen Patienten bei Stimulation an dem entsprechenden Ort wurden stattdessen verwendet.

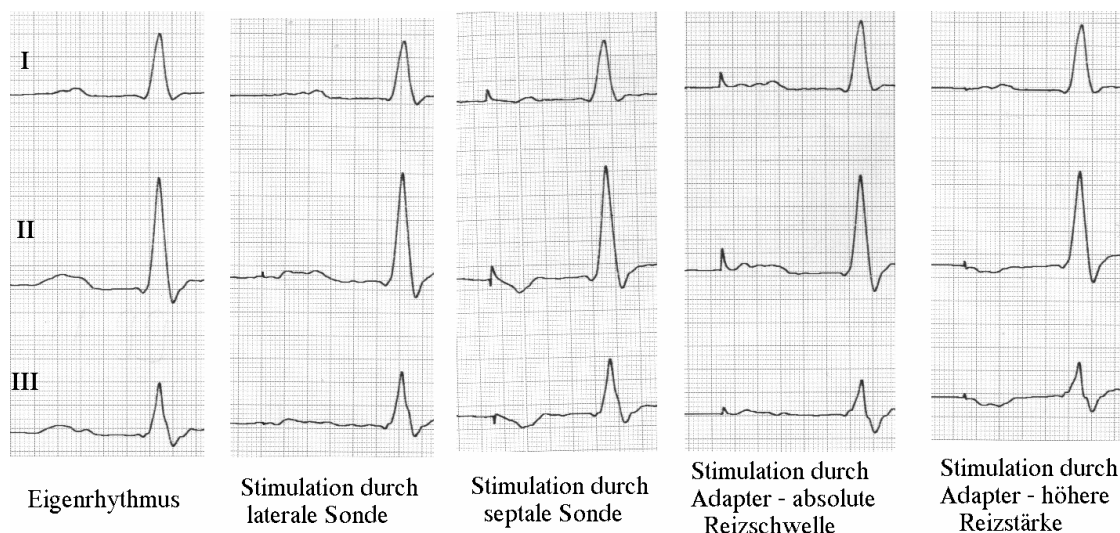


Abb. 3.2: Morphologie der P-Welle bei verschiedenen Stimulationsmodi

Intraoperative Aufzeichnung bei Patient 15. Bei Stimulation durch den Adapter an der absoluten Reizschwelle (hier unipolar, 2,5 V/0,05 ms) liegt offensichtlich single-site laterale Stimulation vor. Bei höherer Reizstärke (hier bipolar, 2,5 V/0,20 ms) entsteht eine neue P-Wellen-Morphologie, jetzt liegt dual-site Stimulation vor.

Typisch für die laterale Stimulation ist eine vollständig positive P-Welle in den Ableitungen II (in 18 von 19 EKGs) und III (13 von 19). Vereinzelt waren isoelektrische, negative oder biphasische P-Wellen zu beobachten.

Typisch für die septale Stimulation ist entweder eine vollständig negative P-Welle oder eine biphasische P-Welle mit negativem Beginn in den Ableitungen II und III (in allen 15 EKGs).

Typisch für die dual-site Stimulation ist entweder eine vollständig negative P-Welle oder eine biphasische P-Welle mit positivem Beginn in den Ableitungen II (15 von 19) und III (17 von 19). Vereinzelt waren isoelektrische, positive oder biphasische P-Wellen mit negativem Beginn zu

beobachten.

Im Verlauf der Studie blieben die Morphologien der P-Wellen bis auf die im Folgenden aufgeführten Ausnahmen konstant:

Dadurch dass keine dual-site Morphologien mehr erzielbar waren, konnten die oben beschriebenen Sondendislokationen und der Exit-block einer septalen Elektrode erkannt werden. Bei einem Patienten änderte sich der Ort der single-site Stimulation nach der Operation von lateral auf septal.

Der Stimulationsort hat einen Einfluss auf die Länge der P-Welle und die PQ-Zeit (gemessen von Stimulusabgabe bis Q- bzw. R-Zacke). Die ermittelten Werte sind in Tabelle 3.3 aufgeführt. Die P-Wellen sind bei dual-site Stimulation signifikant kürzer als im Eigenrhythmus und bei lateraler Stimulation. Die P-Wellen-Dauer bei septaler Stimulation liegt zwischen den Werten von lateraler und dual-site Stimulation, die Unterschiede sind jedoch jeweils nicht signifikant. Die PQ-Zeit ist bei septaler und dual-site Stimulation und auch bei Eigenrhythmus in etwa gleich. Die PQ-Zeit bei lateraler Stimulation ist signifikant länger als bei den anderen Stimulationsmodi.

Tab. 3.3: P-Wellen und PQ-Zeiten bei verschiedenen Stimulationsorten

Stimulationsort	n	P-Welle [ms]	Differenz zu dual-site [ms]	
Eigenrhythmus	16	119 ± 22 (75 - 145)	27	p = 0.002
lateral	19	113 ± 32 (50 - 185)	21	p = 0.007
septal	15	101 ± 19 (75 - 125)	9	p = 0.24, n.s.
dual-site	19	92 ± 14 (70 - 115)	-	-

Stimulationsort	n	PQ-Zeit [ms]	Differenz zu lateral [ms]	
Eigenrhythmus	15	196 ± 58 (90 - 360)	55	p < 0,001
lateral	19	251 ± 62 (165 - 395)	-	-
septal	15	193 ± 62 (110 - 320)	58	p < 0,001
dual-site	19	193 ± 60 (115 - 325)	58	p < 0,001

Messwerte von EKGs bei Implantation oder von nächstmöglicher Kontrolluntersuchung, Fälle mit fehlenden Daten nur für die Berechnungen der Signifikanz (gepaarter t-Test) ausgeschlossen.

3.1.4.2 Stimulationspolarität und Stimulationsort

Mit der unter 2.2.1.1 beschriebenen Konfiguration der atrialen Sonden sollte sichergestellt werden, dass bei unipolarer Stimulationspolarität dual-site Stimulation und bei bipolarer

Stimulationspolarität single-site Stimulation auftritt. Auch bei unipolarer Stimulation kann jedoch eine single-site Stimulation erreicht werden, wenn man in der Nähe der Reizschwelle stimuliert und an einer Elektrodenspitze ein Exit-block auftritt. Außerdem kann auch bei bipolarer Stimulation eine dual-site Stimulation erreicht werden, wenn bei hohen Reizstärken das elektrische Feld zwischen Ring der bipolaren und Spitze der unipolaren Elektrode ausreicht, um das Vorhofmyokard zu erregen. Tabelle 3.4 fasst die jeweiligen Reizschwellen zusammen.

Tab.3.4: Reizschwellen und Stimulationsort

Patient	bipolare Elektrode	Stimulationsort bei ss	up ss RS [ms]	bp ss RS [ms]	up ds RS [ms]	bp ds RS [ms]
1	septal	lateral	0,06	0,09	0,09	0,15
2	septal	lateral	0,06	0,09	0,12	0,15
3	septal	lateral	n.g.	0,12	0,12	0,27
4	septal	lateral	0,09	0,09	0,12	0,21
5	septal	lateral	0,06	0,12	0,34	0,64
6	septal	septal	0,09	0,12	0,27	5,0V/0,12ms
7	septal	septal	0,06	0,09	0,21	0,4
8	septal	lateral	0,12	0,12	0,15	0,27
9	septal	lateral	0,06	0,09	nicht mögl.	nicht mögl.
10	septal	lateral	0,09	0,15	0,46	1
11	septal	lateral	0,12	0,21	0,4	1
12	septal	lateral	0,12	0,21	5,0V/0,34ms	5,0V/1ms
13	septal	lateral	0,06	0,09	0,64	5,0V/0,27ms
14	septal	lateral	0,09	0,12	5,0V/0,46ms	5,0V/1,5ms
15	septal	septal	0,06	0,09	0,09	0,15
16	septal	lateral	0,06	0,06	0,4	5,0V/0,21ms
17	septal	lateral	0,06	0,09	0,27	0,52
18	lateral	lateral	0,12	0,21	5,0V/0,34ms	5,0V/0,46ms
19	lateral	lateral	0,06	0,09	nicht mögl.	nicht mögl.
Median			0,06	0,09	0,27	0,64

Reizschwellenmessungen von 12-Wochen-Kontrolluntersuchung, bei unvollständigen Messungen (z.B. Patient im VHF) von nächstmöglicher Untersuchung (ss=single-site Stimulation; ds=dual-site Stimulation; bp=bipolar; up=unipolar; RS=Reizschwelle bei 2,5V; nicht mögl.=keine dual-site Stimulation wegen Exit-block (Patient 9) bzw. fehlender Sonde (Patient 19); n.g.=nicht gemessen)

Bei 17 Patienten war die bipolare Elektrode am Vorhofseptum platziert, bei zwei Patienten an der lateralen Vorhofwand. Nur bei fünf dieser Patienten wurde eine single-site Stimulation am Ort der bipolaren Elektrode (dreimal septal, zweimal lateral) erreicht, bei allen anderen wurde am Ort der unipolaren Elektrode (vierzehnmal lateral) stimuliert.

Anders als geplant, wurden deshalb fast alle Patienten bei single-site Stimulation lateral stimuliert (16 von 19).

Bei allen Patienten konnte auch bei unipolarer Stimulation single-site Stimulation erzeugt werden. Die unipolaren single-site-Reizschwellen waren dabei ein bis zwei Stufen kleiner oder gleich den bipolaren single-site-Reizschwellen, die Stimulationsorte waren stets identisch. Das bedeutet, dass für den Ort der single-site Stimulation die Stimulationspolarität unerheblich ist. Stattdessen ist der Unterschied der Reizschwellen am jeweiligen Ort ausschlaggebend.

Die bipolaren dual-site-Reizschwellen waren bei allen 17 auswertbaren Patienten (ein Patient hatte eine Sondendislokation, eine Patientin einen Exit-block der septalen Elektrode) höher als die unipolaren dual-site-Reizschwellen, davon bei 11 Patienten um drei oder mehr Stufen. Das bedeutet, dass dual-site Stimulation, wie anhand der elektrischen Konfiguration geplant, besser durch unipolare Stimulation zu erreichen war. Trotzdem musste im Lauf der Studie bei sechs Patienten dual-site Stimulation durch bipolare Stimulationspolarität erzeugt werden, weil unipolare Stimulation Muskelzucken der Brustmuskulatur hervorrief.

3.1.4.3 Sicherheit der Stimulation

Nicht in allen Fällen konnte der Schrittmacher so programmiert werden, dass der gewünschte Stimulationsort vorlag.

Bei drei der neunzehn Patienten konnte keine dauerhafte dual-site Stimulation erzeugt werden, Ursachen dafür waren eine Sondendislokation, ein Exit-block einer Elektrode und bei einer Patientin eine zu hohe Reizschwelle der septalen Elektrode. Bei einer weiteren Patientin war die dual-site-Reizschwelle so hoch, dass nur intermittierend dual-site Stimulation erreicht werden konnte.

Bei drei Patienten lagen die Reizschwellen der Elektroden so nahe beieinander, dass keine sichere single-site Stimulation zu erzielen war, intermittierend wurde dual-site stimuliert.

3.1.5 Überstimulation

Um den Vorhof möglichst immer zu stimulieren, wurde die Interventionsfrequenz 10/min über der Eigenfrequenz programmiert. Wenn bei einer Kontrolluntersuchung anhand atrialer Frequenzhistogramme festgestellt wurde, dass viel Eigenrhythmus mit einer Frequenz knapp oberhalb der programmierten Interventionsfrequenz vorgelegen hatte, wurde die Interventionsfrequenz entsprechend erhöht. Dies war bei fünf Patienten der Fall.

Die programmierten Interventionsfrequenzen lagen in der Regel zwischen 55/min und 80/min. Nur bei zwei Patienten musste eine höhere Interventionsfrequenz programmiert werden (einmal 90/min, einmal 100/min). Die zum Teil hohen Interventionsfrequenzen wurden durchweg gut von den Patienten toleriert. In beiden Überstimulationsmodi wurde eine durchschnittliche atriale Stimulation von 88% erreicht, zwischen single-site und dual-site bestand kein Unterschied. Bei 11 der 19 Patienten wurde insgesamt zu mehr als 90% der Zeit atrial stimuliert, bei fünf weiteren zu mehr als 80%. Nur bei einem Patienten lag in weniger als 70% der Zeit atriale Stimulation vor.

Um während der backup-Phase möglichst wenig atrial zu stimulieren, wurde der Schrittmacher auf DDI mit einer Interventionsfrequenz von 50/min programmiert. Im Durchschnitt wurden dadurch 20% der atrialen Aktionen stimuliert, bei 14 von 19 Patienten konnte weniger als 20% Stimulation erreicht werden.

Bei zwei Patienten wurde zu etwa 70% atrial stimuliert, bei einem sogar zu etwa 90%. Bei dem Patienten mit 90% atrialer Stimulation wurde die Interventionsfrequenz abweichend vom Protokoll auf 40/min herabgesetzt. Dadurch sank zwar der Anteil der atrialen Stimulation auf 68%, die Interventionsfrequenz musste allerdings nach sechs Tagen wieder auf 50/min erhöht werden, weil der Patient die niedrige Interventionsfrequenz nicht tolerierte. Genauere Daten können aus Tabelle 3.5 und Abbildung 3.3 entnommen werden.

Tab. 3.5: Anteil der atrialen Stimulation

Phase (Stimulationsmodus)	Anteil der atrialen Stimulation (in %)	Vergleich mit backup-Phase (Wilcoxon-Test)
backup	20,4 ± 27,6 (0,1 - 89,8)	-
single-site	88,5 ± 11,1 (54,1 - 99,2)	p < 0,001
dual-site	87,9 ± 13,3 (42,2 - 99,3)	p < 0,001
beide Überstimulationsmodi	88,2 ± 12,0 (47,9 - 99,2)	p < 0,001

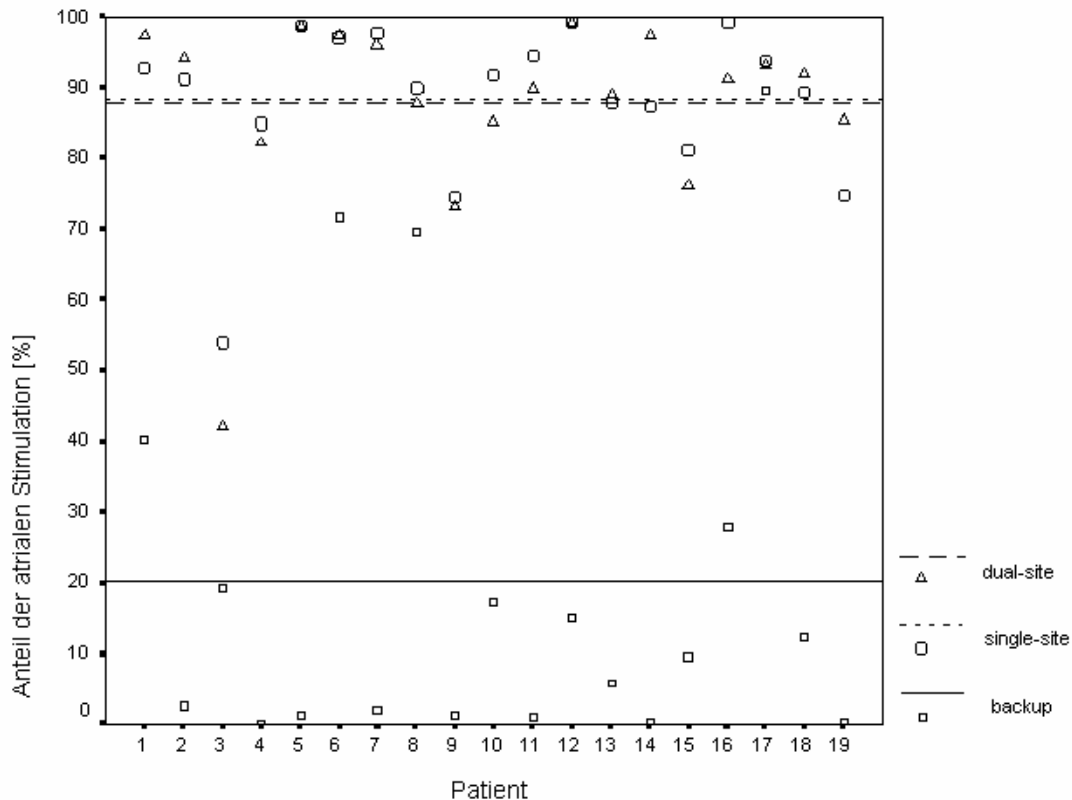


Abb. 3.3: Anteil der atrialen Stimulation für alle Patienten

Die waagerechten Linien stellen den jeweiligen Mittelwert aller Patienten dar.

Die unterschiedlichen Stimulationsmodi hatten auch Auswirkungen auf das Ausmaß der ventrikulären Stimulation. Während der backup-Phase (DDI-Modus) wurden nur 2,5% der ventrikulären Erregungen stimuliert. Während single-site Stimulation wurde zu 64,3%, während dual-site Stimulation zu 43,4% ventrikulär stimuliert (p für alle Vergleiche $< 0,01$).

Die programmierte AV-Zeit wurde nicht verändert, der Unterschied ist vermutlich auf die unterschiedliche Dauer der atrialen Erregung bei single-site und dual-site Stimulation zurückzuführen. Eine ventrikuläre Stimulation erfolgt im DDD-Modus dann, wenn die atriale Laufzeit plus die AV-Überleitungszeit größer ist als die programmierte AV-Zeit. Bei single-site Stimulation (in der Regel laterale Stimulation) dauert es länger bis die Erregung den AV-Knoten erreicht, als bei dual-site Stimulation (hierbei Stimulation nahe dem AV-Knoten), daher ist eine ventrikuläre Stimulation unter lateraler atrialer Stimulation häufiger.

3.1.6 Medikation

3.1.6.1 Antikoagulation

Sechzehn Patienten wurden mit Phenprocoumon antikoaguliert (Zielbereich INR 2,0 - 3,0). Zwei Patienten nahmen wegen koronarer Herzkrankheit zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg/d. Drei Patienten erhielten nur ASS (300 mg/d), da bei ihnen keine Risikofaktoren für eine Thrombembolie vorlagen. Während der gesamten Beobachtungszeit kam es weder zu Thrombembolien, noch zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen. Ein Patient erlitt eine Makrohämaturie, es lag wahrscheinlich ein Einnahmefehler des Phenprocoumons (gemessene INR: 6,4) zugrunde.

3.1.6.2 Antiarrhythmische Therapie

Alle Patienten nahmen während der gesamten Studie Sotalol (3-4 mg/kg*d) ein. Eine Patientin erhielt zusätzlich Amiodaron (200 mg), da sie wegen eines Asthma bronchiale nur 80 mg Sotalol tolerierte. Andere Antiarrhythmika wurden nicht eingenommen.

Die Sotaloldosis wurde anhand von Blutspiegelbestimmungen im Run-In eingestellt. Um den Therapieeffekt der Schrittmacherstimulation nicht zu verfälschen, sollte die Medikation danach möglichst nicht geändert werden, die Blutspiegel wurden regelmäßig kontrolliert.

Nur bei 9 Patienten blieb die Sotalolmedikation über die gesamte Laufzeit der Studie konstant, bei den anderen 10 Patienten fanden 14 Änderungen der Sotalolmedikation statt. Dreimal wurde die Sotaloldosis wegen niedriger Blutspiegel erhöht, viermal wegen Ineffektivität der Therapie. Siebenmal wurde die initiale Dosis gesenkt, davon dreimal wegen verlängerter QT-Zeit, zweimal wegen Intoleranz und zweimal durch den Hausarzt. 10 der 14 Änderungen der Sotalolmedikation ereigneten sich in den ersten 12 Wochen, d. h. in der backup-Phase.

Die gemessenen Sotalolspiegel waren (bei unstandardisierten Abnahmebedingungen) intra- und interindividuell recht variabel. Kein Wert lag oberhalb des therapeutischen Bereichs von 0,8 - 5 mg/l. Wenn der Spiegel deutlich unterhalb des therapeutischen Bereichs lag, wurde die Dosis erhöht. Bei einem Patienten konnte die vermutete Incompliance durch Messen sehr variabler Spiegel, zweimal sogar unter der Nachweisgrenze, bestätigt werden. Die mittleren Sotalolspiegel aller Patienten lagen zwischen 0,6 und 1,7 mg/l.

3.1.7 Diagnostik des Vorhofflimmerns

Bei jeder Kontrolluntersuchung wurden die gespeicherten Elektrogramme bzw. Marker-annotationen von bis zu acht atrialen Hochfrequenzepisoden (AHF) ausgewertet (Tab. 3.6).

Tab. 3.6: Auswertung der gespeicherten atrialen Hochfrequenzepisoden

Patient	Zahl der analysierten AHF	unklar/Artefakt	SR < 100/min mit tc	ST, SR mit SVES, SVT mit ffrw/dc/tc	SVT/VHFI	VHF	davon mit VHF-Beginn	korrekte VHF-Diagnose in %
1	48	0	0	1	0	47	6	97,9
2	51	1	0	0	0	50	6	98
3	72	0	0	1	0	71	4	98,6
4	47	0	0	47	0	0	0	0
5	34	2	1	4	0	27	7	79,4
6	65	0	0	0	0	65	18	100
7	32	0	0	8	0	24	8	75
8	56	0	16	9	0	31	2	55,4
9	26	0	0	0	25	1	1	3,8
10	48	0	0	7	0	41	30	85,4
11	0	0	0	0	0	0	0	-
12	25	0	0	0	1	24	3	96
13	1	0	0	0	0	1	1	100
14	17	0	0	0	0	17	8	100
15	65	0	0	0	0	65	50	100
16	81	0	52	0	0	29	0	35,8
17	56	3	0	16	0	37	5	66,1
18	56	7	0	0	0	49	15	87,5
19	39	0	0	0	0	39	18	100
Summe	819	13	69	93	26	618	182	75,5
in % aller Episoden	100	1,6	8,4	11,4	3,2	75,5	22,2	

(AHF=atriale Hochfrequenzepisode; SR=Sinusrhythmus; ST=Sinustachykardie; SVES=supraventrikuläre Extrasystole; SVT=supraventrikuläre Tachykardie; VHFI=Vorhofflattern; tc=Triple-count; dc=Double-count; ffrw=Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung)

Insgesamt wurde der Beginn von 819 AHF aufgezeichnet. Davon wurden im nachhinein 618 Episoden als Vorhofflimmern (hier definiert als schneller Vorhofrhythmus über 240/min mit irregulärer AV-Überleitung) klassifiziert; das entspricht einer Rate von falsch-positiven VHF-Detektionen von 25%. Bei 9 von 18 Patienten mit detektierten AHF waren weniger als 5% falsch-positiv, bei 6 weiteren war die Rate mit weniger als 45% noch zufriedenstellend. Bei einem Patienten kam es, insbesondere in der backup-Phase, zu häufigen Fehldetektionen durch Triple-count, so dass die durch den Schrittmacher gemessenen Werte für Episodenzahl und VHF-Last nicht in die Analyse einbezogen wurden. Eine Patientin wies in 25 von 26 AHF Vorhofflattern auf, ihre Messwerte wurden in die Auswertung einbezogen. Bei einer weiteren Patientin konnten alle aufgezeichneten AHF als supraventrikuläre Tachykardie mit Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung klassifiziert werden. Da diese Tachykardien symptomatisch waren und die Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung in allen Therapiephasen auftrat, wurden die Messwerte in die Analysen einbezogen.

Fehldetektion durch Double-count alleine trat bei zwei Patienten in wenigen Episoden auf. Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung alleine war bei vier Patienten festzustellen, davon nur bei einer Patientin in bedeutendem Ausmaß. Triple-count trat bei insgesamt sechs Patienten auf, bei drei davon wurde ein bedeutender Anteil der AHF fehldetektiert.

Von den 618 aufgezeichneten Vorhofflimmerepisoden war nur bei 182 (29%) der Beginn des VHF aufgezeichnet. Das lag an der gegenüber Undersensing empfindlichen Definition der AHF des Schrittmachers, bei 436 AHF lag schon zu Beginn der Detektion VHF vor. In 85% der Fälle begann VHF nach atrialer Stimulation, nur in 15% der Fälle nach Sinusrhythmus. In 10% der Episoden ging dem VHF eine supraventrikuläre Tachykardie voraus.

Das Ausmaß des Undersensing kann nicht genau bestimmt werden. Einen Anhalt dafür können Patienten geben, bei denen bei einer Kontrolluntersuchung permanentes VHF diagnostiziert wurde und die sich innerhalb der nächsten Tage zur Kardioversion erneut vorstellten. Bei drei Patienten wurden dadurch Schrittmacherdaten für ein bis drei Tage, in denen wahrscheinlich permanent VHF vorlag, erhoben. Ihre Messwerte für den Zeitanteil der AHF waren 93%, 71% bzw. 97%, das Undersensing betrug hier also zwischen 3% und 29%.

Wie in Kapitel 2.2.2.2.1 erläutert, ist die Dauer der Mode-Switch-Episoden, im Folgenden als %MS bezeichnet, ein gegen Undersensing unempfindlicherer Parameter als die Dauer der AHF und gestattet dadurch eine weitere Schätzung des Undersensing. Eine lineare Regressionsanalyse (Regression durch den Ursprung) der Messwerte aller Patienten zeigt, dass die Mode-Switch-Dauer (%MS) stark mit der AHF-Dauer (%VHF) korreliert ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Der Koeffizient m für die Regressionsgerade $\%VHF = m * \%MS$ beträgt $m = 0,65$. Das heißt, dass die detektierte AHF-Dauer im Mittel 65% der Mode-Switch-Dauer beträgt. Diese Diskrepanz ist durch Undersensing des AHF-Algorithmus bedingt, aber auch durch supraventrikuläre Tachykardien, die einen Mode-Switch erforderten, aber nicht die Kriterien einer AHF erfüllten. (Detektionsfrequenz für MS 175/min, für AHF 200/min). Der AHF-Algorithmus weist also maximal 35% mehr Undersensing auf, als der Mode-Switch-Algorithmus. Der Zusammenhang zwischen %MS und %VHF ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

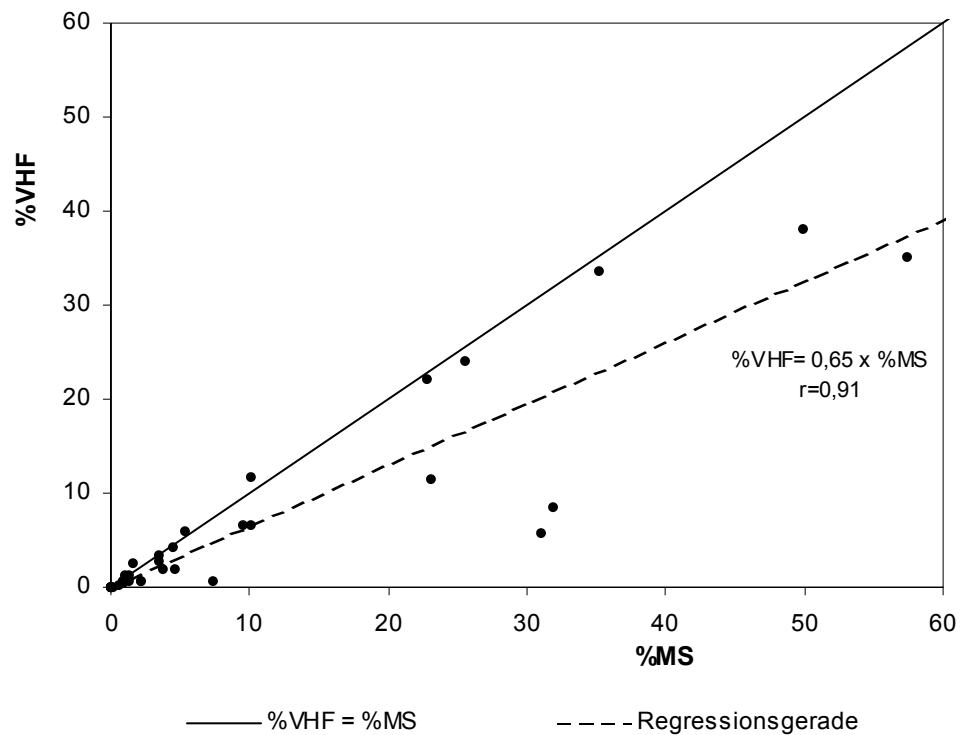


Abb. 3.4: Korrelation der Zeit im Mode-Switch mit der Dauer der AHF

Jeder Punkt repräsentiert eine Überstimulationsphase eines Patienten. Man erkennt einige Patienten, bei denen %VHF und %MS nahezu übereinstimmen (durchgezogene Linie) und andere, bei denen %VHF deutlich niedriger als %MS ist.

3.2 Präventive Wirksamkeit der dual-site vs. single-site Überstimulation

3.2.1 Vorbemerkungen

Wie oben erwähnt, konnten nicht alle Patienten in allen Phasen so therapiert werden, wie es das Studienprotokoll vorsah. Insgesamt wurde in 5 Phasen bei 5 Patienten anders als vorgesehen stimuliert. Außerdem lag bei einer Patientin trotz Symptomatik und AHF-Detektionen durch den Schrittmacher kein Vorhofflimmern vor.

Daher wird die folgende Auswertung an zwei Kollektiven vorgenommen. Zum einen erfolgt eine Analyse, in der ungeachtet der wirklichen Verhältnisse jeder Patient so ausgewertet wird, als ob der jeweils geplante Stimulationsmodus vorlag (Intention-to-treat-Analyse - ITT). Zum anderen wird eine Auswertung entsprechend den realen Stimulationsmodi durchgeführt (Per-Protocol-Analyse - PP). Die Intention-to-Treat-Analyse gibt Aufschluss über die in der Praxis zu erwartenden Therapieerfolge. Um aber zu untersuchen, ob eine Therapiemethode unter Optimalbedingungen überhaupt Vorteile bringt, ist die Per-Protocol-Analyse geeigneter.

3.2.2 Vorhofflimmerlast

Die Vorhofflimmerlast bezeichnet den prozentualen Anteil der Beobachtungszeit, in dem VHF vorlag, und wird daher im Folgenden mit %VHF abgekürzt. In der DUSTI-Studie wird als Surrogatparameter der Zeitanteil benutzt, in dem laut Schrittmacherspeicher eine atriale Hochfrequenzepisode (AHF) vorlag. Tabelle 3.7 führt die VHF-Last für jeden Patienten während single-site und dual-site Stimulation auf, Abbildung 3.5 verdeutlicht das Verhältnis der VHF-Last in den beiden Überstimulationsphasen.

Tab. 3.7: Vorhofflimmerlast single-site vs. dual-site Stimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	%VHF single-site	%VHF dual-site
1	ja	2,85	0,74
2	ja	11,66	22,15
3	nein	38,00	35,21
4	ja	0,00	0,10
5	ja	1,23	1,86
6	ja	1,37	2,55
7	ja	0,31	0,61
8	ja	0,48	4,16
9	nein	0,66	0,70
10	ja	1,94	0,74
11	ja	0,00	0,00
12	ja	0,00	0,85
13	ja	0,00	0,00
14	nein	0,60	0,00
15	ja	6,66	6,50
16	ja	0,10	8,43
17	ja	5,97	3,31
18	ja	33,55	24,07
19	nein	11,47	5,77
Mittelwert (ITT)		6,15 ± 11,09	6,20 ± 9,91
Median		1,23	1,86
Mittelwert*		3,05 ± 3,85	3,50 ± 3,31
			p = 0,59
Mittelwert (PP)		4,41 ± 8,72	5,07 ± 7,74
Median		0,66	2,55
Mittelwert*		2,31 ± 2,96	2,72 ± 2,56
			p = 0,24

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

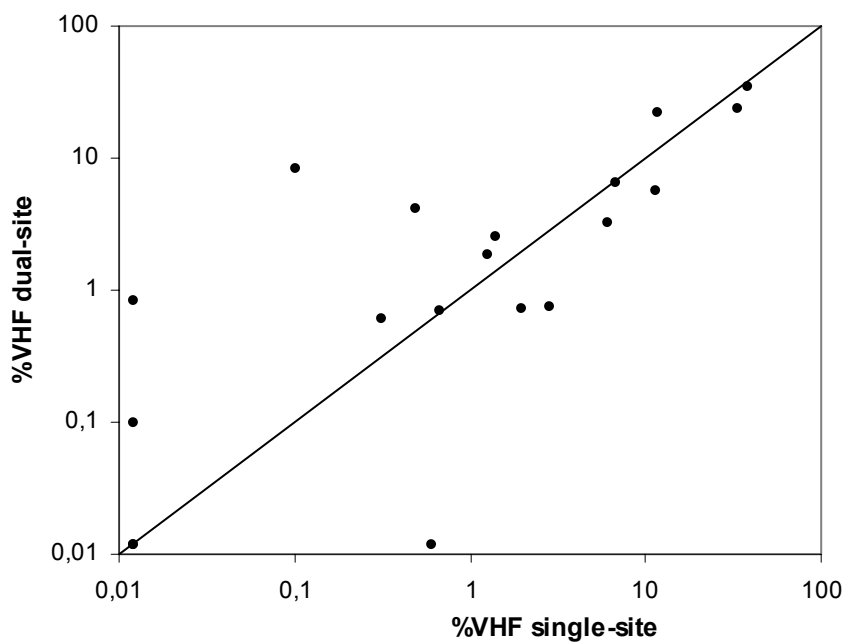


Abb. 3.5: Streudiagramm der Vorhofflimmerlast single-site vs. dual-site Stimulation

Punkte unterhalb der Hilfslinie repräsentieren Patienten, bei denen die Vorhofflimmerlast unter dual-site Stimulation geringer war.

(Für diese Grafik wurden Werte von 0% VHF durch 0,01% VHF ersetzt, um alle Patienten in diesem Diagramm mit logarithmischer Skalierung darstellen zu können.)

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass die dual-site Stimulation hinsichtlich des primären Endpunkts VHF-Last keinen Vorteil birgt. Sowohl in der Intention-To-Treat-Analyse als auch in der Per-Protocol-Analyse sind beide Überstimulationsmodi in etwa gleichwertig, es deutet sich allenfalls in der Per-Protocol-Analyse ein Trend zugunsten der single-site Stimulation an. Die Abschätzung der Power¹²⁷ zeigte, dass die Studie 65% Power hatte, eine durchschnittliche Abnahme der VHF-Last auf die Hälfte nachzuweisen. Bei Einschluss von 30 Patienten hätte die Power etwa 80% betragen.

Eine multiple Regressionsanalyse ergab keine Prädiktoren, die ein Ansprechen auf die dual-site Stimulation vorhersagen. Weder Alter, Geschlecht oder das Vorliegen bestimmter Grundkrankheiten (Herzinsuffizienz, Hypertonus, KHK, Vitien) noch Parameter wie Vorhofgröße und Dauer der P-Welle, noch der Anteil der atrialen Stimulation hatten einen signifikanten Einfluss auf die VHF-Last.

Wie in Kapitel 3.1.7 erläutert, ist der Anteil der Beobachtungszeit, in dem ein Mode-Switch durchgeführt wurde (%MS) ein anderer Surrogatparameter für die VHF-Last. Tabelle 3.8 führt die %MS für jeden Patienten in der single-site und in der dual-site Therapiephase auf.

Tab. 3.8: Zeit im Mode-Switch single-site vs. dual-site Stimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	%MS single-site	%MS dual-site
1	ja	3,42	0,80
2	ja	10,11	22,80
3	nein	49,95	57,34
4	ja	0,05	0,00
5	ja	1,33	3,70
6	ja	0,95	1,61
7	ja	0,54	0,82
8	ja	0,90	4,50
9	nein	2,19	7,30
10	ja	4,57	2,14
11	ja	0,00	0,00
12	ja	0,00	1,04
13	ja	0,00	0,00
14	nein	1,30	0,00
15	ja	9,50	10,09
16	ja	0,16	31,90
17	ja	5,33	3,49
18	ja	35,15	25,49
19	nein	23,06	31,00
Mittelwert (ITT)		7,82 ± 13,67	10,74 ± 15,73
Median		1,33	3,49
Mittelwert*		4,15 ± 4,82	6,31 ± 6,05
			p = 0,17
Mittelwert (PP)		4,80 ± 9,05	7,22 ± 10,56
Median		1,30	3,7
Mittelwert*		2,43 ± 2,92	4,22 ± 3,77
			p = 0,22

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

Auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen single-site und dual-site Stimulation. Der Trend zugunsten der single-site Stimulation zeigt sich auch bei %MS.

Eine multiple Regressionsanalyse (ITT) ergab, dass die single-site Stimulation bei Patienten mit einer Vorhofgröße ≤ 45 mm signifikant besser wirkte, als bei Patienten mit einem vergrößerten Vorhof. Bei diesen war sie sogar schlechter als die dual-site Stimulation. In Abbildung 3.6 sind %MS und %VHF in Abhängigkeit von der Vorhofgröße dargestellt. Alter, Geschlecht, das Vorliegen bestimmter Grundkrankheiten (Herzinsuffizienz, Hypertonus, KHK, Vitien), die Dauer der P-Welle und der Anteil der atrialen Stimulation hatten keinen signifikanten Einfluss auf %MS.

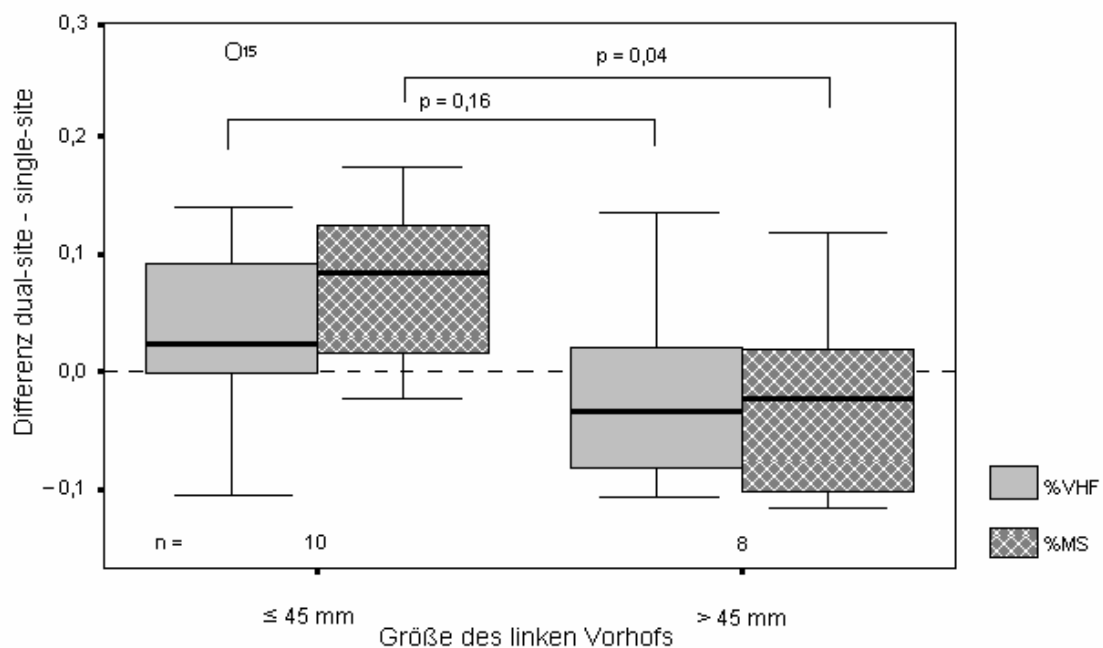


Abb. 3.6: Effekt der dual-site Stimulation in Abhängigkeit von der Vorhofgröße

Differenz von %MS und %VHF zwischen dual-site und single-site Stimulation in Abhängigkeit von der Vorhofgröße. Werte oberhalb der gestrichelten Linie bedeuten, dass unter dual-site Stimulation mehr VHF bzw. MS vorlag.

Darstellung und gepaarter t-Test mit transformierten Daten, Ordinate daher ohne Einheit.

3.2.3 Vorhofflimmerepisoden

In Tabelle 3.9 wird die Anzahl der Vorhofflimmerepisoden pro Tag für alle Patienten gezeigt.

Tab. 3.9: Anzahl der VHF-Episoden pro Tag single-site vs. dual-site Stimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	VHF-Episoden/Tag single-site	VHF-Episoden/Tag dual-site
1	ja	14,88	1,98
2	ja	12,18	32,76
3	nein	414,37	503,13
4	ja	0,45	1,25
5	ja	5,53	8,20
6	ja	2,66	6,82
7	ja	4,16	5,21
8	ja	0,98	4,78
9	nein	0,42	0,81
10	ja	49,60	23,58
11	ja	0,00	0,00
12	ja	0,01	7,65
13	ja	0,00	0,01
14	nein	14,88	0,00
15	ja	60,83	67,32
16	ja	2,02	123,30
17	ja	2,23	2,23
18	ja	43,01	42,29
19	nein	324,89	285,57
Mittelwert (ITT)		50,16 ± 115,01	58,78 ± 127,46
Median		4,16	6,82
Mittelwert*		7,32 ± 1,89	9,74 ± 1,91
			p = 0,41
Mittelwert (PP)		13,24 ± 20,38	21,82 ± 34,06
Median		2,66	6,82
Mittelwert*		4,41 ± 3,25	7,81 ± 3,36
			p = 0,15

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

Unter dual-site Stimulation haben Patienten nicht weniger VHF-Episoden als unter single-site Stimulation. In der PP-Analyse zeigt sich sogar ein nicht signifikanter Trend zugunsten der single-site Stimulation. Eine multiple Regressionsanalyse ergab keine Prädiktoren, die ein Ansprechen auf die dual-site Stimulation vorhersagen. Weder Alter, Geschlecht oder das Vorliegen bestimmter Grundkrankheiten (Herzinsuffizienz, Hypertonus, KHK, Vitien) noch Parameter wie Vorhofgröße und Dauer der P-Welle, noch der Anteil der atrialen Stimulation hatten einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der VHF-Episoden.

Neben der Anzahl der VHF-Episoden kann - analog zum Vergleich %VHF-%MS - auch die Anzahl der Mode-Switch-Episoden analysiert werden. Das Verhältnis zwischen VHF-Episoden und MS-Episoden wird in Abbildung 3.7 dargestellt. Die Korrelation ist nur schwach ausgeprägt ($r^2 = 0,21$ bei linearer Regression durch den Ursprung). Im Mittel gab es etwa doppelt so viele VHF- wie MS-Episoden, bei sehr hoher interindividueller Variabilität.

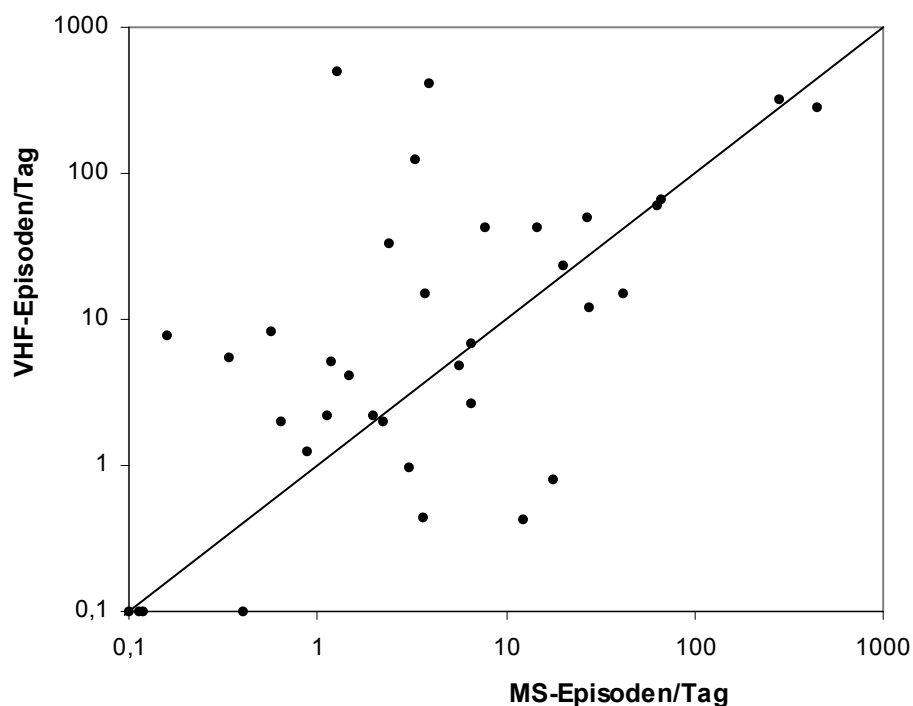


Abb. 3.7: Korrelation der Mode-Switch-Episoden mit den VHF-Episoden

Jeder Punkt repräsentiert eine Überstimulationsphase eines Patienten. Man erkennt einige Patienten, bei denen die VHF- und MS-Episoden nahezu übereinstimmen (Hilfslinie) und andere, bei denen sehr deutliche Unterschiede bestehen.
(Um alle Patienten darstellen zu können, wurde eine logarithmische Achsenskalierung gewählt und Daten von $<0,1$ Episode/Tag durch $0,1$ Episode/Tag ersetzt.)

In Tabelle 3.10 wird die Anzahl der Mode-Switch-Episoden pro Tag für alle Patienten gezeigt. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen single-site und dual-site Stimulation.

Tab. 3.10: Anzahl der Mode-Switch-Episoden pro Tag single-site vs. dual-site Stimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	MS-Episoden/Tag single-site	MS-Episoden/Tag dual-site
1	ja	41,36	0,64
2	ja	27,73	2,39
3	nein	3,90	1,28
4	ja	3,64	0,88
5	ja	0,34	0,57
6	ja	6,54	6,44
7	ja	1,47	1,17
8	ja	3,04	5,59
9	nein	12,45	17,64
10	ja	26,79	20,08
11	ja	0,11	0,12
12	ja	0,09	0,16
13	ja	0,40	0,28
14	nein	3,69	0,05
15	ja	63,57	66,42
16	ja	2,22	3,30
17	ja	1,13	1,95
18	ja	7,69	14,50
19	nein	277,47	447,39
Mittelwert (ITT)		25,45 ± 63,34	31,10 ± 101,99
Median		3,69	1,95
Mittelwert*		5,91 ± 3,62	3,96 ± 3,97
			p = 0,16
Mittelwert (PP)		12,41 ± 19,01	8,30 ± 17,09
Median		3,04	1,95
Mittelwert*		4,42 ± 3,00	2,93 ± 2,34
			p = 0,25

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

3.2.4 Rezidivfreie Zeit

Ein sekundärer Endpunkt war die Zeit im Sinusrhythmus bis zum ersten Vorhofflimmer-Rezidiv. Die Daten der verschiedenen Therapiephasen sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien findet sich weder in der ITT-, noch in der PP-Analyse. Abbildung 3.8 zeigt ein Kaplan-Meier-Diagramm der rezidivfreien Zeit.

Tab. 3.11: Rezidivfreie Zeit single-site vs. dual-site Stimulation

Rezidivfreie Zeit (Tage)	single-site	dual-site
Mittelwert (ITT)	24,6	23,1
Spannweite	0 - 97*	0 - 129*
Median	13	7
Mittelwert (PP)	29,0	17,6
Spannweite	0 - 129*	0 - 92*
Median	13	4

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Spannweite (PP) und Median (PP) herangezogen.
(*-zensierte Daten)

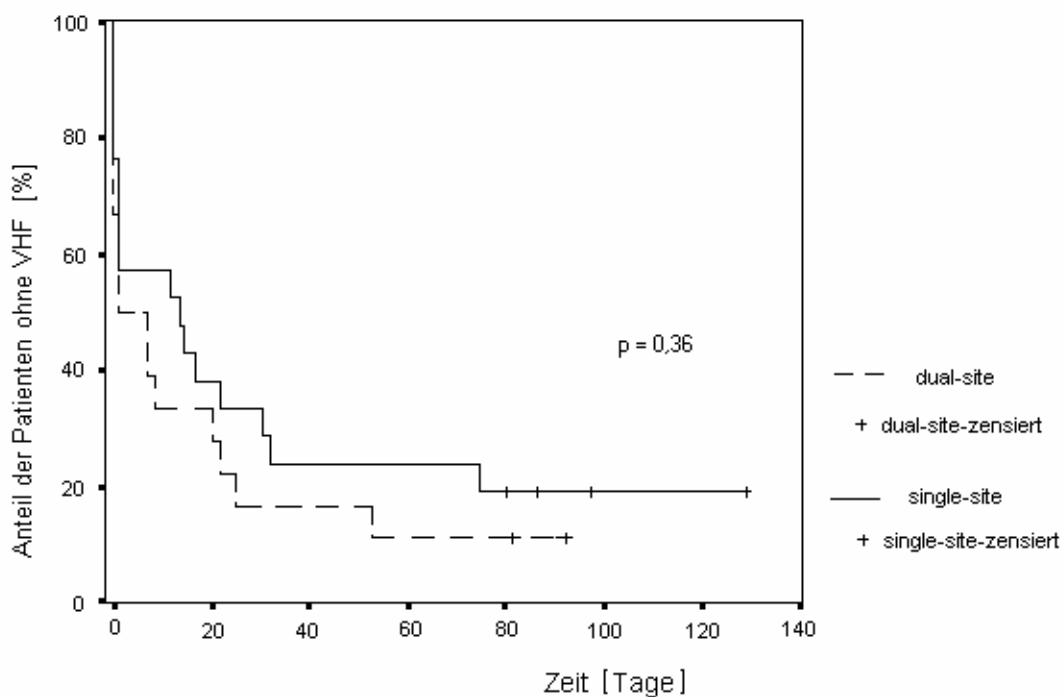


Abb. 3.8: Rezidivfreie Zeit single-site vs. dual-site Stimulation

Diagramm nach den Werten der Per-Protocol-Analyse

3.2.5 Symptome

Bei jeder Kontrolluntersuchung wurden die Patienten befragt, ob und welche Symptome seit der letzten Untersuchung vorlagen. Explizit wurde nach Synkopen, Dyspnoe, Schwindel, Übelkeit, Palpitationen, Herzrasen, Herzstolpern und Müdigkeit gefragt. Tabelle 3.12 fasst die aufgetretenen Symptome zusammen. Es findet sich kein Unterschied zwischen single-site und dual-site Stimulation.

Tab. 3.12: Symptome der Patienten single-site vs. dual-site Stimulation

Patient	Stimulation wie vor- gesehen?	single-site										dual-site											
		Synkope	Dyspnoe	Schwindel	Übelkeit	Angina pectoris	Palpitationen	Herzrasen	Herzstolpern	Müdigkeit	sonstige	Symptome (gesamt)	Synkope	Dyspnoe	Schwindel	Übelkeit	Angina pectoris	Palpitationen	Herzrasen	Herzstolpern	Müdigkeit	sonstige	Symptome (gesamt)
1	ja	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	7	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	6
2	ja	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	6	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	4
3	nein	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	5
4	ja	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
5	ja	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	5	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	4
6	ja	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	5
7	ja	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
8	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
9	nein	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	ja	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	4	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	5
11	ja	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	ja	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	3
13	ja	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	nein	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
16	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6
17	ja	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	6	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	4
18	ja	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	3	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	4
19	nein	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Gesamtzahl		1	11	5	4	4	5	10	11	2	3	56	1	11	7	2	2	7	7	12	5	3	57

(0=Symptom trat nicht auf, 1=Symptom trat auf)

3.2.6 Sonstige Endpunkte

Sonstige Endpunkte werden in Tabelle 3.13 zusammengefasst. Wesentliche Unterschiede zwischen den Therapiephasen zeigen sich nicht oder lassen sich zumindest aufgrund der geringen Häufigkeiten der Ereignisse nicht von zufälligen Unterschieden abgrenzen. In keiner der Überstimulationsphasen traten Komplikationen auf.

Tab. 3.13: Sonstige Endpunkte single-site vs. dual-site Stimulation

Ereignis	single-site	dual-site
Zwischenkontrollen	4	5
Änderung der Medikation	7	9
Änderung der antiarrhythmischen Medikation	0	4
Patienten mit VHF über 2 Stunden	8	9
Kardioversionen	0	3

3.3 Präventive Wirksamkeit der Überstimulation vs. backup-Stimulation

3.3.1 Vorbemerkungen

Die DUSTI-Studie wurde entworfen, um die Überlegenheit einer dual-site Überstimulation gegenüber einer single-site Überstimulation zu untersuchen. Für die Interpretation dieser Ergebnisse, insbesondere da kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann, ist es sinnvoll zu prüfen, ob unter den Studienbedingungen die Überstimulation überhaupt präventiv wirksam ist. Daher erfolgt neben dem Vergleich single-site vs. dual-site ein Vergleich der Überstimulationsphasen mit der backup-Phase. Da diese Untersuchung nicht primäres Ziel der Studie war, wurde die backup-Phase nicht in die Randomisierung einbezogen, sondern aus klinischen Erwägungen vor den Überstimulationsphasen durchgeführt. Damit muss man als Ursache für die im Folgenden dargestellten Ergebnisse auch Zeiteffekte und Phasenfolgeeffekte in Betracht ziehen.

Die Daten der beiden Überstimulationsphasen werden, wenn es möglich und sinnvoll ist, zusammengefasst, um eine übersichtlichere Darstellung zu ermöglichen. In diesem Fall werden Patienten, bei denen Protokollabweichungen nur hinsichtlich der single-site oder dual-site Stimulation aufgetreten sind, nicht aus der Per-Protocol-Analyse ausgeschlossen.

3.3.2 Vorhofflimmerlast

In Tabelle 3.14 wird die Vorhofflimmerlast für alle Patienten während der backup-Phase und während der Überstimulation gezeigt. Es zeigt sich ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter, Trend zugunsten der Überstimulation. Übereinstimmende Ergebnisse zeigen sich, wenn man die backup-Phase einzeln mit den Überstimulationsphasen vergleicht. Die VHF-Last reduziert sich von 8,84% in der backup-Phase auf 6,15% unter single-site Stimulation ($p = 0,098$) bzw. auf 6,20% unter dual-site Stimulation ($p = 0,056$).

Eine multiple Regressionsanalyse ergab keine Prädiktoren, die ein Ansprechen auf die Überstimulation vorhersagen. Weder Alter, Geschlecht oder das Vorliegen bestimmter Grundkrankheiten (Herzinsuffizienz, Hypertonus, KHK, Vitien) noch Parameter wie Vorhofgröße und Dauer der P-Welle, noch der Anteil der atrialen Stimulation hatten einen signifikanten Einfluss auf die VHF-Last.

Tab. 3.14: Vorhofflimmerlast backup vs. Überstimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	%VHF backup	%VHF Überstimulation
1	ja	2,5	1,8
2	ja	15,1	16,8
3	ja*	30,9	36,6
4	ja	1,8	0,1
5	ja	2,8	1,5
6	ja	5,9	2,0
7	ja	1,2	0,4
8	ja	22,3	2,3
9	ja*	0,0	0,7
10	ja	10,5	1,3
11	ja	0,0	0,0
12	ja	2,5	0,4
13	ja	0,0	0,0
14	ja*	0,0	0,3
15	ja	2,6	6,6
16	ja	n.a.	4,1
17	nein	3,4	4,8
18	ja	34,1	29,1
19	ja*	23,7	8,1
Mittelwert (ITT)		8,84 ± 11,34	6,15 ± 10,32
Median		2,67	1,79
Mittelwert*		5,50 ± 4,20	3,49 ± 3,32
			p = 0,087
Mittelwert (PP)		9,16 ± 11,61	6,35 ± 10,92
Median		2,58	1,54
Mittelwert*		5,63 ± 4,45	3,38 ± 3,72
			p = 0,073

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

(n.a.=nicht angegeben, wegen fehlerhafter Messung; ja*=Abweichung von der vorgesehenen Stimulation nur hinsichtlich single-site/dual-site)

Abbildung 3.9 zeigt für alle Patienten das Verhältnis der VHF-Last mit und ohne Überstimulation.

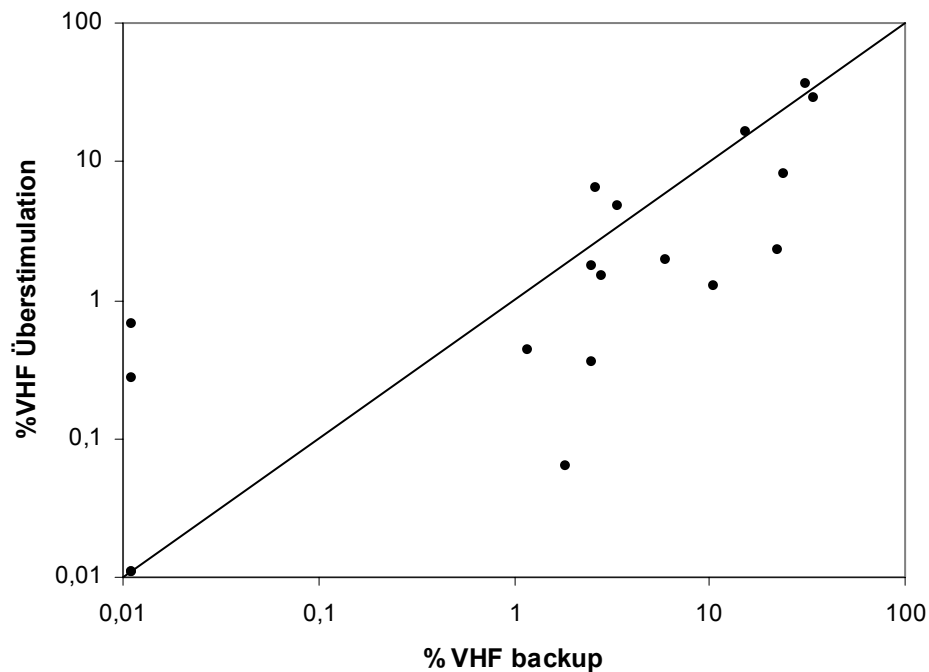


Abb. 3.9: Streudiagramm Vorhofflimmerlast backup vs. Überstimulation

Punkte unterhalb der Hilfslinie repräsentieren Patienten, bei denen die Vorhofflimmerlast unter Überstimulation geringer war.

(Für diese Grafik wurden Werte kleiner als 0,01% VHF durch 0,01% VHF ersetzt, um alle Patienten in diesem Diagramm mit logarithmischer Skalierung darstellen zu können.)

3.3.3 Vorhofflimmerepisoden

Die Anzahl von VHF-Episoden pro Tag für alle Patienten in der backup-Phase und unter Überstimulation wird in Tabelle 3.15 aufgeführt. Die Überstimulation reduziert die Anzahl der VHF-Episoden nicht. Eine multiple Regressionsanalyse ergab keine Prädiktoren, die ein Ansprechen auf Überstimulation vorhersagen.

Tab. 3.15: Vorhofflimmerepisoden backup vs. Überstimulation

Patient	Stimulation wie vorgesehen?	VHF-Episoden/Tag backup	VHF-Episoden/Tag Überstimulation
1	ja	7,8	8,4
2	ja	58,5	22,3
3	ja*	237,4	460,0
4	ja	3,7	1,0
5	ja	4,1	6,8
6	ja	8,8	4,7
7	ja	10,6	4,6
8	ja	175,6	2,9
9	ja*	0,0	0,6
10	ja	54,6	35,5
11	ja	0,0	0,0
12	ja	23,5	3,3
13	ja	0,0	0,0
14	ja*	0,1	6,9
15	ja	40,6	64,3
16	ja	n.a.	60,5
17	nein	0,9	2,2
18	ja	46,3	42,7
19	ja*	73,9	301,8
Mittelwert (ITT)		41,46 ± 65,40	54,14 ± 119,87
Median		9,72	6,84
Mittelwert*		10,96 ± 5,32	10,04 ± 5,00
			p = 0,56
Mittelwert (PP)		43,85 ± 66,60	56,81 ± 126,44
Median		10,59	6,84
Mittelwert*		12,33 ± 5,30	9,73 ± 5,20
			p = 0,50

Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Median (PP) und der entsprechenden Signifikanz herangezogen. Mittelwert* und p-Wert (gepaarter t-Test) wurden nach Transformation der Rohdaten (siehe Kapitel 2.2.11) bestimmt. Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Wert für Mittelwert* retransformiert.

(n.a.=nicht angegeben, wegen fehlerhafter Messung; ja*=Abweichung von der vorgesehenen Stimulation nur hinsichtlich single-site/dual-site)

3.3.4 Rezidivfreie Zeit

Die rezidivfreie Zeit der verschiedenen Therapiephasen ist in Tabelle 3.16 zusammengefasst. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überstimulation und der backup-Phase findet sich weder in der ITT-, noch in der PP-Analyse. Abbildung 3.10 zeigt ein Kaplan-Meier-Diagramm der rezidivfreien Zeit.

Tab. 3.16: Rezidivfreie Zeit backup vs. Überstimulation

Rezidivfreie Zeit (Tage)	backup	Überstimulation
Mittelwert (ITT)	23,5	27,4
Spannweite	0 - 127*	0 - 189*
Median	4,5	1
Mittelwert (PP)	23,7	28,9
Spannweite	0 - 127*	0 - 189*
Median	4	4

Bei der Interpretation von Mittelwert und Spannweite muss berücksichtigt werden, dass die Überstimulationsphasen zusammen doppelt so lang wie die backup-Phase waren und daher höhere Maximalwerte erlaubten. Patienten, bei denen nicht wie im Protokoll vorgesehen stimuliert wurde, werden nicht für die Berechnung von Mittelwert (PP), Spannweite (PP) und Median (PP) herangezogen. (*-zensierte Daten)

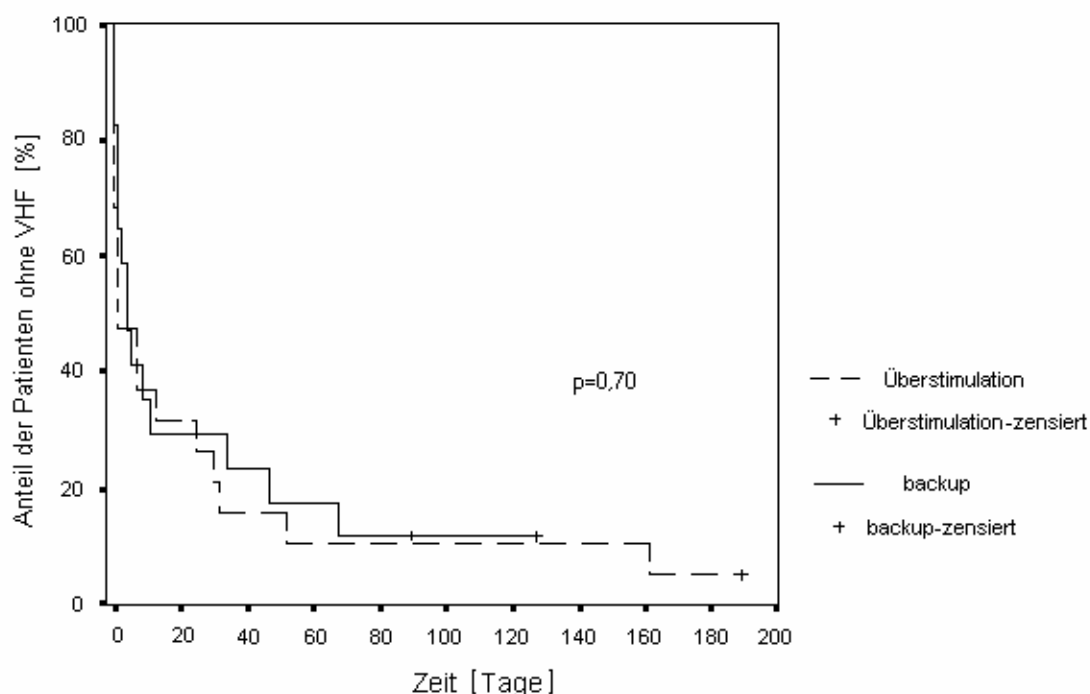


Abb. 3.10: Rezidivfreie Zeit backup vs. Überstimulation

Diagramm nach den Werten der Per-Protocol-Analyse

3.3.5 Symptome

Die während der backup-Phase aufgetretenen Symptome werden in Tabelle 3.17 aufgeführt.

Tab. 3.17: Symptome der Patienten backup vs. Überstimulation

Patient	Stimulation wie vor- gesehen?	backup										Symptome (gesamt)	single-site Symptome (gesamt)	dual-site Symptome (gesamt)
		Synkope	Dyspnoe	Schwindel	Übelkeit	Angina pectoris	Palpitationen	Herzrasen	Herzstolpern	Müdigkeit	sonstige			
1	ja	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	7	7	6
2	ja	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	6	4
3	ja*	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	4	2	5
4	ja	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	4	4	2
5	ja	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	5	5	4
6	ja	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	3	5
7	ja	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	2
8	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	ja*	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	3	1
10	ja	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	3	4	5
11	ja	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
12	ja	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	2	3
13	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0
14	ja*	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	4	4	0
15	ja	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3	0	1
16	ja	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	6	0	6
17	nein	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	6	6	4
18	ja	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	7	3	4
19	ja*	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3	1	2
Gesamtzahl		0	9	9	6	2	13	11	11	6	3	70	56	57
													p = 0,18	p = 0,13

(0=Symptom trat nicht auf, 1=Symptom trat auf; ja* - Abweichung von der vorgesehenen Stimulation nur hinsichtlich single-site/dual-site; Berechnung der Signifikanz für den Unterschied in der Gesamtzahl der Symptome backup vs. single- bzw. dual-site mittels Wilcoxon-Test)

Die in den Überstimulationsphasen angegebenen Symptome werden nicht zusammengefasst, da insgesamt 6 Monate Überstimulation vorlag. Zum Vergleich wird jeweils nur die Gesamtzahl der Symptome aus beiden Überstimulationsphasen angegeben. Die einzelnen Symptome dieser Phasen sind in Tabelle 3.12 aufgeführt.

In der backup-Phase wurden mehr Symptome angegeben als in beiden Überstimulationsphasen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

3.3.6 Sonstige Endpunkte

Sonstige Endpunkte werden in Tabelle 3.18 zusammengefasst. Komplikationen (sämtlich Sondendislokationen) traten nur in der backup-Phase auf. Medikationsänderungen, insbesondere der antiarrhythmischen Medikation, und Zwischenkontrollen waren in der backup Phase häufiger. Da diese immer die erste postoperative Therapiephase war, wurde auf eine statistische Auswertung dieser Unterschiede verzichtet.

Tab. 3.18: Sonstige Endpunkte backup vs. Überstimulation

Ereignis	backup	single-site	dual-site
Komplikationen	5	0	0
Zwischenkontrollen	11	4	5
Änderung der Medikation	16	7	9
Änderung der antiarrhythmischen Medikation	10	0	4
Patienten mit VHF über 2 Stunden	12	8	9
Kardioversionen	3	0	3

4 Diskussion

4.1 Sicherheit und Anwendbarkeit der Überstimulationsmethode

4.1.1 Sicherheit der DUSTI-Studie

Im allgemeinen ist paroxysmales Vorhofflimmern keine akut lebensbedrohende Herzrhythmusstörung. Damit ist von jeder neuen Therapiemethode eine größtmögliche Sicherheit vor vital gefährlichen Komplikationen zu fordern.

Während der DUSTI-Studie verstarb kein Patient, lebensbedrohliche Komplikationen wurden nicht beobachtet, kein Patient beendete die Studie vorzeitig.

Die geringe Fallzahl sollte zu Vorsicht bei der Interpretation Anlass sein, die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Methoden der DUSTI-Studie sicher sind. Die dual-site Überstimulation kombiniert im wesentlichen etablierte Methoden der VHF-Therapie (Antiarrhythmika, Antikoagulation) mit der zur Behandlung anderer Herzrhythmusstörungen etablierten Herzschrittmachertherapie. Demzufolge war zu erwarten, dass keine wesentlichen neuen Komplikationen auftreten. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Autoren.^{118,120,128-130} Die Platzierung einer zweiten Vorhofsonde am Vorhofseptum und die damit gewonnene Möglichkeit auf verschiedene Weisen atrial zu stimulieren, sind innovative, bisher nicht etablierte Methoden. Deren Sicherheit und Anwendbarkeit wird in den folgenden Kapiteln beleuchtet.

4.1.2 Sicherheit und Funktion der septalen Sonde

In der DUSTI-Studie wurde - anders als bei einer standardmäßigen Zwei-Kammer-Schrittmacher-Implantation - eine zusätzliche rechtsatriale Sonde im Vorhofseptum, in der Nähe des Koronarsinusostiums, verankert und über einen Y-Adapter gemeinsam mit einer rechtsatrial-lateralen Sonde mit dem Schrittmacheraggregat verbunden. Damit steigt das Risiko für technische Komplikationen, die sichere Funktion septaler Vorhofsonden ist bisher nicht durch breite klinische Anwendung überprüft.

Die Platzierung der septalen Sonde verlängerte die Dauer des Eingriffs und führte zu längeren Durchleuchtungszeiten. Bei drei Patienten ereigneten sich in den ersten Wochen nach Implantation insgesamt vier Dislokationen der septalen Sonde. Intraoperative Reizschwelle, Impedanz und Wahrnehmungseigenschaften waren etwas schlechter als die der lateralen Elektrode, wobei die Differenz vermutlich nicht von klinischer Relevanz ist. Im Verlauf stieg die Reizschwelle der septalen Elektrode bei einigen Patienten deutlich an, bei einer Patientin entwickelte sich ein Exit-block.

Eine erhöhte Dislokationsgefahr wurde für septal platzierte Sonden bisher nicht beschrieben, Saksena et al. berichteten nur eine intraoperative Dislokation bei 30 Patienten,¹³¹ Padeletti et al. beschrieben bei septalen Sonden eine nur geringfügig höhere Komplikationsrate als bei

lateralen Sonden.¹⁰² Lediglich für im Koronarsinus platzierte Elektroden zur linksatrialen Stimulation finden sich ähnlich hohe Dislokationsraten.^{113,116,117} Höhere Reizschwellen, höhere Impedanzen oder kleinere P-Wellen-Wahrnehmung werden allerdings von mehreren Autoren beschrieben.^{118,128,132,133}

Dies legt nahe, dass die elektrischen Eigenschaften des Vorhofseptums nahe dem Koronarsinustium etwas schlechter als die der lateralen Vorhofwand sind. Die hohe Dislokationsrate in der DUSTI-Studie muss nicht für generell ungünstigere mechanische Eigenschaften des Vorhofseptums sprechen, es können ebenso eine zufällige Häufung vorliegen oder spezielle, vom verwendeten Material abhängige Probleme existieren.

Insgesamt ist die Implantation einer septalen Sonde zumindest für klinische Studien ausreichend sicher, die Funktion der septalen Elektrode befriedigend. Der optimale Implantationsort, sowohl hinsichtlich der VHF-Suppression, als auch hinsichtlich der elektrischen und mechanischen Eigenschaften, sowie die beste Methode zur Sondenplatzierung müssen jedoch in zukünftigen Studien, auch mit Beobachtung des Langzeitverlaufs, ermittelt werden.

4.1.3 Ansteuerung der Elektroden - Auswahl des Stimulationsortes

Um zwei atriale Elektroden vollständig separat anzusteuern, benötigte man einen Schrittmacher, der zwei atriale Ausgänge besitzt. Solange solch ein Aggregat nicht verfügbar ist, muss man sich mit verschiedenen technischen Kunstgriffen behelfen, die jeweils Einschränkungen mit sich bringen.

Eine Möglichkeit ist, den ventrikulären Ausgang eines Zwei-Kammer-Schrittmachers für die Steuerung einer der atrialen Elektroden zu benutzen.^{113,117,128} Dabei entfällt allerdings die Möglichkeit der ventrikulären Stimulation, womit zahlreiche Patienten nicht für diese Behandlung in Frage kommen.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, beide atriale Sonden über einen Y-Adapter derart mit dem atrialen Ausgang zu verbinden, dass bei bipolarer Konfiguration eine Sondenspitze Kathode, die andere Anode ist, während bei unipolarer Konfiguration eine Sonde funktionslos wird.^{118,129,130,132-134} Dabei bleibt der ventrikuläre Schrittmacherausgang für die Kammerstimulation erhalten. Die (bipolare) Wahrnehmung findet aber zwischen den relativ weit voneinander entfernten Sondenspitzen statt. Dadurch könnte auch bei bipolarer Wahrnehmung Oversensing begünstigt werden,¹²² insbesondere durch Wahrnehmung der Kammererregung durch die räumlich nahegelegene septale Elektrode. Delfaut et al. beschreiben Oversensing bei 60% ihrer Patienten.¹³¹

Deswegen wurde von uns eine neue, bisher nicht beschriebene Methode zur Ansteuerung der atrialen Elektroden gewählt. (siehe Kapitel 2.2.1.1) Hierbei besteht theoretisch die Möglichkeit "echter" bipolarer Wahrnehmung zwischen Spitze und Ring der bipolaren Elektrode, die Spitze der unipolaren Elektrode bildet aber mit dem Ring der bipolaren Elektrode ein weiteres Wahrnehmungsfeld.

Zur Auswahl des Stimulationsmodus genügt nun jedoch nicht mehr die alleinige Umpro-

programmierung der Stimulationspolarität, erst die Anpassung von Impulsdauer und -amplitude an die Reizschwellen der atrialen Elektroden (siehe Kapitel 2.2.1.1 und 2.2.8.4) ermöglicht die Programmierung single-site oder dual-site Stimulation.

Wir haben bei insgesamt 9 von 19 Patienten (47%) Oversensing beobachtet, davon Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung bei 7 Patienten und Doppelzählung der atrialen Erregung bei 8 Patienten. Oversensing durch Muskeltätigkeit haben wir nur einmalig beobachtet. Dual-site Stimulation konnte bei allen Patienten (16 von 19) mit zwei intakten atrialen Elektroden erreicht werden. Single-site Stimulation konnte bei allen Patienten erreicht werden, bei drei Patienten trat intermittierend allerdings dual-site Stimulation auf. Der Ort der single-site Stimulation kann mit der von uns gewählten Methode nicht vorherbestimmt werden. Er ist kaum durch Position der bipolaren Sonde und Stimulationspolarität, sondern fast ausschließlich durch die Reizschwellen am jeweiligen Ort bestimmt. Da die Reizschwellen im lateralen rechten Vorhof im allgemeinen niedriger waren, wurden fast alle Patienten bei single-site Stimulation lateral stimuliert. Das Design der DUSTI-Studie sollte durch die (im Regelfall) septale Implantation der bipolaren Sonde sicherstellen, dass vermehrt single-site septal stimuliert wird, um die septale Stimulation mit dual-site Stimulation zu vergleichen. Dies gelang nicht.

Die in der DUSTI-Studie verwendete Methode zur Ansteuerung der atrialen Elektroden erwies sich also als eher unterlegen. Sie erbrachte keine Vorteile bei der Wahrnehmung atrialer Erregung, führte jedoch zu Problemen hinsichtlich der sicheren Durchführung der gewünschten Stimulationsmodi und erlaubte nicht, den Ort der single-site Stimulation a priori festzulegen.

4.1.4 Analyse der P-Wellen-Morphologie zur Verifikation des Stimulationsortes

Zur Kontrolle der korrekten atrialen Stimulation und zur Reizschwellenbestimmung genügt es nicht, zu beobachten, ob im EKG auf einen Stimulus eine P-Welle folgt. Bei programmierter dual-site Stimulation und Funktionsverlust einer atrialen Sonde würde durch die andere atriale Sonde immer noch - scheinbar korrekt - stimuliert werden. Zur Ermittlung des aktuellen Stimulationsortes wurde daher die Morphologie der stimulierten P-Welle analysiert.

Als Vergleichsbasis dienten intraoperativ gewonnene EKGs bei selektiver Stimulation durch die Sonden vor Zusammenschluss mittels Y-Adapter. Die P-Wellen waren relativ charakteristisch für den jeweiligen Stimulationsort.

Bei lateraler Stimulation ähnelt die stimulierte P-Welle der P-Welle im Eigenrhythmus, positiv in Ableitung II und III nach Einthoven, da die Erregungsausbreitung in derselben Richtung wie beim Sinusrhythmus verläuft.

Bei septaler Stimulation wird der rechte Vorhof retrograd erregt, die P-Welle wird in den Ableitungen II und III negativ oder biphasisch mit negativem Beginn. Die Erregung des linken Vorhofs beginnt früher, dadurch ist die P-Welle gegenüber Eigenrhythmus und lateraler Stimulation verkürzt. Andere Autoren beschreiben dieselben P-Wellen-Morphologien bei septaler Stimulation.^{106,118,132} Die septale Sonde liegt nahe dem AV-Knoten, daher ist die PQ-Zeit verglichen mit lateraler Stimulation ebenfalls kurz. Zum Eigenrhythmus ist kein Unterschied

festzustellen, die bei septaler Stimulation erwartete Verkürzung wird eventuell durch die Zeit zwischen Stimulusabgabe und Vorhoferregung ausgeglichen, außerdem hatte bei Dokumentation des Eigenrhythmus eine Patientin eine Präexzitation der Kammer, bei einer zweiten zeigte sich die Progredienz eines AV-Block I° zum AV-Block II°, Typ Wenckebach, was die Bestimmung einer PQ-Zeit unmöglich machte.

Bei dual-site Stimulation ergibt sich durch Überlagerung der Signale beider Erregungsfronten meist eine P-Welle, die in den Ableitungen II und III negativ oder biphasisch mit positivem Beginn ist. Saksena et al. beschreiben ähnliche P-Wellen bei dual-site Stimulation.^{118,135} Die P-Welle ist noch kürzer als bei septaler Stimulation, vermutlich weil der rechte Vorhof von zwei Orten erregt wird. Die PQ-Zeit entspricht, wie zu erwarten, der bei septaler Stimulation.

Auch wenn die P-Wellen-Morphologie für jeden Stimulationsort typisch ist, bietet sie allein keine sichere Diagnose des Stimulationsortes. Bei Patienten mit atrialen Leitungsstörungen, bei paroxysmalem Vorhofflimmern sicher nicht selten, finden sich auch atypische P-Wellen, sowohl bei Stimulation, als auch im Eigenrhythmus. Erst der Vergleich mit den intraoperativ aufgezeichneten EKGs erlaubte eine sichere Diagnose, zumal bei der von uns benutzten Methode zur Ansteuerung der atrialen Elektroden gleich drei potentielle Stimulationsmodi vorliegen konnten (laterale, septale und dual-site Stimulation).

Insgesamt war die Verifikation des Stimulationsortes in der DUSTI-Studie unproblematisch. Solange es keine Schrittmacheraggregate mit zwei separat ansteuerbaren atrialen Ausgängen gibt, ist man allerdings auf die Analyse der P-Wellen-Morphologie angewiesen. Dazu ist eine intraoperative EKG-Aufzeichnung zu Vergleichszwecken nützlich, wenn nicht sogar notwendig.

4.1.5 Effizienz der Überstimulation

Wenn Schrittmacherstimulation Vorhofflimmern verhindern kann, muss eine möglichst permanente atriale Stimulation das Ziel sein.

Um dies zu erreichen, wurde der Schrittmacher in den Überstimulationsphasen auf DDDR mit einer Interventionsfrequenz von 10 Schlägen pro Minute über der Eigenfrequenz programmiert. Dadurch wurde bei einer medianen Interventionsfrequenz von 70/min im Mittel zu 88% atrial stimuliert. Das ist ein sehr gutes Ergebnis. Levy et. al. erreichten mit derselben Überstimulationsmethode nur 72% atriale Stimulation.⁹⁸ In den meisten anderen Studien wurden zur Überstimulation feste Interventionsfrequenzen, meist 70 bis 80/min, vorgegeben.^{96,97,99,109,115,118,120,128-130,132,134,136} Dadurch wurden atriale Stimulationsraten von 41% bis 86% erreicht, abhängig vor allem davon, ob die Indikation für die Schrittmacherimplantation nur die VHF-Prävention oder zusätzlich eine bradykarde Rhythmusstörung war. Problematisch ist bei der Überstimulation, insbesondere bei Patienten ohne wesentliche Bradykardien, dass die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten erhöht wird. Obwohl akut in der Regel sehr gut toleriert, könnte dies negative Langzeitfolgen haben. Spezielle Überstimulationsalgorithmen, die die Interventionsfrequenz an die jeweils aktuelle Eigenfrequenz anpassen, eventuell auch nach SVES kurzfristig schneller stimulieren, sind in der Lage den Anteil der atrialen Stimulation auf

über 90% zu steigern,^{101,137,138} ohne die Herzfrequenz wesentlich zu erhöhen.¹⁰⁰

Während der Kontrollphase sollte möglichst wenig stimuliert werden. Da alle Patienten eine gesicherte Indikation zur Herzschrittmacherimplantation hatten, war es nicht möglich, in der Kontrollphase gar nicht zu stimulieren. Bei alleiniger ventrikulärer Stimulation wären Symptomatik und Leistungsfähigkeit der Patienten nicht mit den Überstimulationsphasen vergleichbar gewesen. Deswegen wurde der DDI-Modus mit einer Interventionsfrequenz von 50/min programmiert. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde dadurch wenig atrial stimuliert, drei Patienten wurden aber zu mehr als 70% stimuliert, was die Verwendung dieser Phase als Kontrolle kaum zulässt. Die durchschnittlichen Stimulationsrate der DUSTI-Studie von 20% ist im Vergleich zu anderen Studien, die eine Kontrollphase beinhalteten, aber niedrig.^{98-101,116,132,137}

Die in der Überstimulations- und in der Kontrollphase angestrebten Anteile atrialer Stimulation wurden in der DUSTI-Studie also sehr gut erreicht.

4.1.6 Endpunkte der Studie

Die Bewertung einer Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns ist schwierig. Es entzieht sich oft der klinischen Diagnostik, da sich Sinusrhythmus und VHF-Episoden abwechseln und diese oft a- oder oligosymptomatisch sind.¹²¹ Außerdem geht der Therapieerfolg hinsichtlich der Lebensqualität, die vor allem von aktueller Symptomatik und Herzleistung abhängig ist, oft nicht mit dem zweiten wichtigen Ziel - der Schlaganfallprophylaxe einher.

Daher gibt es eine Vielzahl von möglichen Endpunkten für Studien bei VHF, klinische Ereignisse, Maße für die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten und Maße, die den Erfolg der Rhythmuskontrolle beschreiben.¹³⁹

Harte klinische Endpunkte, wie Gesamtmortalität, Inzidenz von Schlaganfällen und Progression zu permanentem VHF, sind in einer nicht selektierten Population von Patienten mit paroxysmalem VHF selten. Der signifikante Nachweis eines Therapieunterschieds erfordert große Fallzahlen, die in Studien zur Einführung neuer Therapieformen weder bezahlbar noch sinnvoll sind.

Die Lebensqualität von Patienten mit paroxysmalem VHF ist erst in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt,²⁹ so dass viele neuere Studien die Lebensqualität mit standardisierten und extern evaluierten Fragebögen als wichtigen Endpunkt erfassen. In der DUSTI-Studie wurden lediglich die aufgetretenen Symptome erfragt, ein Maß für die Lebensqualität wurde nicht erfasst. Da die bifokale rechtsatriale Überstimulation lediglich die Rezidivhäufigkeit gegenüber unifokaler Überstimulation noch weiter senken sollte, war eine substanzielle Verbesserung der Lebensqualität nicht zu erwarten, so dass uns der Verzicht auf eine standardisierte Erfassung akzeptabel erschien. Lebensqualität ist außerdem ein Konstrukt, welches sich aus subjektiven Empfindungen in nicht scharf abgegrenzten Zeiträumen zusammensetzt. Dadurch drohende Carry-over-Effekte, das heißt Nachwirkungen einer Therapie in die nächste Therapiephase bei Cross-over-Studien, sind nicht auszuschließen. In

kleinen Studien zur Wirksamkeit von Schrittmachertherapien, wegen geringerer benötigter Fallzahlen häufig im Cross-over-Design, wird oft auf die Lebensqualität als primärer Endpunkt verzichtet.^{96,97,101,120,128,133,137} Grund dafür ist natürlich auch die Verfügbarkeit von schrittmacherbasierter VHF-Diagnostik.

Die Symptomatik eines Patienten ist kein Maß für seine weitere Prognose. Sie korreliert nicht oder nicht wesentlich mit objektiven klinischen Messwerten, wie Häufigkeit und Dauer der Vorhofflimmerepisoden^{29,30} oder NYHA-Klassifikation.²⁹ Das Schlaganfallrisiko ist ebenfalls unabhängig von der Symptomatik. Die erhofften Vorteile einer Rhythmuskontrolle werden von den Endpunkten Symptomatik und Lebensqualität nicht ausreichend erfasst.

Endpunkte, die gewissermaßen den "Heilungserfolg" beschreiben, sind der Anteil der Patienten, der unter der Therapie frei von VHF ist, bzw. die Zeit bis zum VHF-Rezidiv. Diese Endpunkte wurden in den meisten Studien über die Wirksamkeit von Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern bzw. nach Kardioversion von persistierendem VHF benutzt.^{43,44,46,48} Aber auch fast alle Studien zur nicht-pharmakologischen Rezidivprophylaxe haben die Rezidivfreiheit als einen Endpunkt. Problematisch ist allerdings die Diagnose des Rezidivs, elektrokardiografisch kann VHF nur festgestellt werden, wenn es bei einer Routinekontrolle besteht oder wenn sich der Patient wegen neu aufgetretener Symptome wieder vorstellt. Nun sind viele VHF-Episoden asymptomatisch und werden dadurch nicht diagnostiziert.¹²¹ Bei persistierendem VHF, bei welchem definitionsgemäß Rezidive im allgemeinen nicht spontan kardiovertieren, genügt die routinemäßige Rhythmuskontrolle am Ende der Beobachtungszeit noch, bei paroxysmalem VHF, mit eventuell häufigen Rhythmuswechseln, ist ihr Wert fraglich. Eine Lösung dieses Problems bieten die diagnostischen Funktionen neuerer Herzschrittmacher. Gespeicherte Daten über atriale Tachykardien lassen den Zeitpunkt eines Rezidivs genau ermitteln. Statistische Probleme erschweren aber die Beurteilung der rezidivfreien Zeit, denn das Auftreten von VHF-Episoden ist nicht bei allen Patienten zufällig, sondern folgt oft einer Weibull-Verteilung. Dies steht für eine Interdependenz der VHF-Episoden, sie treten nicht zufällig verteilt auf. Dadurch hat die Bestimmung der Zeit bis zum ersten Rezidiv eine sehr geringe Power, Therapieunterschiede aufzudecken.¹⁴⁰ Die rezidivfreie Zeit ist daher nur ein sekundärer Endpunkt in der DUSTI-Studie.

Für Patienten mit - auch unter Therapie - häufigen Rhythmuswechseln ist, insbesondere in Bezug auf das Schlaganfallrisiko, vermutlich die Zeit bis zum ersten Rezidiv weniger wichtig, als die Zeit, in der insgesamt VHF besteht (VHF-Last, AF burden). Diese ist nur bei Patienten mit Herzschrittmachern zu bestimmen, deswegen wird sie nur in Studien von Schrittmacher-Therapien benutzt, dort allerdings meist als primärer Endpunkt.^{96,97,99,101,115,116,129,137} Alternativ oder ergänzend wird auch die Anzahl von VHF-Episoden ermittelt. Diese Endpunkte gestatten eine genaue Quantifizierung der Wirksamkeit einer Therapie, auch wenn ihre Übereinstimmung mit klinisch bedeutsamen Ergebnissen wie Schlaganfallrisiko, Mortalität und Herzleistung bisher nicht gesichert ist.

Deswegen ist die VHF-Last primärer Endpunkt der DUSTI-Studie.

4.1.7 Schrittmacherbasierte Diagnostik des Vorhofflimmerns

Unabdingbar für die Aussagekraft der DUSTI-Studie wird damit die Überprüfung der korrekten VHF-Diagnostik durch das von uns verwendete Schrittmachersystem.

Die Klassifikation des aktuellen Herzrhythmus als Vorhofflimmern beruht bei dem verwendeten Schrittmacher allein auf der Analyse der atrialen Frequenz. Damit ist die korrekte atriale Wahrnehmung Grundvoraussetzung für eine zuverlässige Diagnostik. Oversensing kann zu einer falsch positiven VHF-Diagnose, Undersensing zu einer falsch negativen führen.

Undersensing wird durch die deutlich niedrigere P-Wellen-Amplitude beim VHF, die nur 20% - 70% derer im Sinusrhythmus beträgt,^{141,142} begünstigt. Durch die Verwendung von bipolaren Elektroden und Programmierung der Empfindlichkeit auf 0,25 mV haben wir versucht, Undersensing zu begrenzen. Dennoch trat es bei allen Patienten mit VHF-Episoden in einem geschätzten Ausmaß von 5% - 35% auf, das entspräche einer Sensitivität von 65%-95% für die Zeit im VHF. Studien, die Schrittmacher-Diagnostik mit 24 h-LZ-EKG-Aufzeichnungen verglichen, erbrachten ähnliche Ergebnisse, Seidl et al. berichteten, dass vom Schrittmacher 93 von 125 VHF-Episoden (74%) als solche erkannt wurden,¹⁴³ Plummer et al. ermittelten eine Sensitivität von 57%.¹⁴⁴ Für den Mode-Switch-Algorithmus des in der DUSTI-Studie benutzten Schrittmachers wurde eine Sensitivität von 94% beschrieben.¹⁴⁵

Für die Bestimmung der Vorhofflimmerlast ist dieses Ausmaß von Undersensing akzeptabel, die Episodenzahl allerdings wird durch Stückelung langer Episoden in ungezählte kürzere stark erhöht, so dass deren Bewertung, wenn überhaupt, nur durch das Cross-over-Design möglich ist. Für die Bestimmung der Anzahl der VHF-Episoden ist ferner problematisch, dass kurze Episoden durch den Algorithmus nicht immer erkannt werden.

Oversensing durch Muskelpotentiale ist bei bipolaren Elektroden auch bei hohen Empfindlichkeiten bis zu 0,18 mV kaum zu befürchten.¹⁴⁶ Da die Amplituden von Fernfeld-R-Wellen mit zunehmender räumlicher Nähe der atrialen Elektrode zu den Ventrikeln ansteigen,^{146,147} begünstigt die septale Sonde Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung. Verstärktes R-Wellen-Oversensing wurde auch bei größeren Polabständen beschrieben,¹⁴⁸ analog dazu wird vermutlich auch das größere Wahrnehmungsfeld zwischen den beiden atrialen Elektroden Oversensing begünstigen. Außerdem kann die atriale Erregung bei zwei atrialen Elektroden doppelt wahrgenommen werden.

In der DUSTI-Studie war die Anzahl der falsch positiven VHF-Detektionen im Mittel 25%, mit großen interindividuellen Unterschieden. Die häufigste Ursache für eine Fehldetektion war Triple-count - die Kombination von Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung mit zweifacher Wahrnehmung der P-Welle (Double-count). Bei drei Patienten war ein bedeutender Anteil der gespeicherten VHF-Episoden fehldetektiert. Intraindividuell schien Oversensing relativ konstant zu sein, fast alle gewonnenen Daten konnten für die Auswertung benutzt werden.

Double-count und Triple-count als spezifische Probleme von biatrialen bzw. bifokal rechtsatrialen Schrittmachersystemen wurden schon von Daubert et al. beschrieben,¹¹³ über ihre Bedeutung zur VHF-Diagnostik wurden bisher keine Daten veröffentlicht. Andere Studien,

bei konventionellen Schrittmachersystemen durchgeführt, geben Raten für falsch positive VHF-Detektion von 2,9%¹⁴⁹ bis 50%¹⁴⁴ an, Seidl et al. berichten, dass bei 4 von 30 Patienten mit durchgehendem Sinusrhythmus vom Schrittmacher atriale Tachykardien detektiert wurden.¹⁴³

Die Genauigkeit der schrittmacherbasierten VHF-Diagnostik hängt stark von den programmierten Parametern und vom Gerät verwendeten Algorithmen ab. Je größer die Empfindlichkeit, desto weniger Undersensing, desto größer aber die Gefahr des Oversensings.¹⁵⁰ Eine lange atriale Blanking-Zeit verhindert Fernfeld-R-Wellen-Wahrnehmung, bringt automatisch aber Undersensing mit sich. Während der Laufzeit der DUSTI-Studie wurden Parameter, die die Diagnostik-Funktionen beeinflussen, konstant gelassen. Lediglich die Empfindlichkeit wurde angepasst, wenn offensichtliches Under- oder Oversensing den Patienten unverhältnismäßig beeinträchtigt hätte.

Insgesamt ist also auch mit Schrittmacheralgorithmen die VHF-Diagnostik nicht zuverlässig möglich. Gerade die innovativen Methoden der DUSTI-Studie, die septale Sondenplatzierung und der Zusammenschluss zweier atrialer Elektroden, können eine korrekte VHF-Diagnostik erschweren oder gar verhindern. Nur die Analyse der aufgezeichneten atrialen Elektrogramme erlaubt die Bewertung der vom Schrittmacher gewonnenen Daten. Daher ist für zukünftige Studien eine von Padeletti beschriebene Vorgehensweise¹³⁷ zu empfehlen, bei der eine zweiwöchige Phase vor Randomisierung benutzt wird, die Programmierung der Diagnostik-Funktionen für jeden Patienten individuell zu optimieren.

Da in der DUSTI-Studie jeder Patient seine eigene Kontrolle ist, sind die doch erheblichen Einschränkungen der schrittmacherbasierten VHF-Diagnostik akzeptabel.

4.2 Präventive Wirkung der dual-site Überstimulation

4.2.1 Dual-site vs. single-site Stimulation

In vielen retrospektiven und prospektiven Studien wurde demonstriert, dass atriale Stimulation zumindest bei bestimmten Patientengruppen die Inzidenz bzw. die Rezidivhäufigkeit von Vorhofflimmern senken kann.^{88-90,93} Neuere elektrophysiologische und klinische Studien zeigten, dass der Ort der Stimulation großen Einfluss auf die Wirkung der Stimulation hat.^{105,106,109} Die Arbeiten von Saksena et al. legen nahe, dass dual-site Stimulation VHF-Rezidive besser verhindert als single-site Stimulation.^{118,120} Mit der DUSTI-Studie sollten diese Ergebnisse überprüft werden.

Die bifokale rechtsatriale Überstimulation (dual-site Stimulation) war der unifokalen rechtsatrialen Überstimulation (single-site Stimulation) bei keinem der untersuchten Endpunkte, wie VHF-Last, Zahl der VHF-Episoden, Zeit bis zum VHF-Rezidiv, Gesamtdauer und Anzahl der Mode-Switch-Episoden und Symptomatik des Patienten, statistisch signifikant überlegen. Auch in einer Analyse, bei der nicht die Randomisierung, sondern der tatsächlich vorliegende Stimulationsmodus berücksichtigt wurde (Per-Protocol-Analyse), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede; allenfalls deutete sich hinsichtlich VHF-Last, Zahl der VHF-

Episoden, Zeit bis zum VHF-Rezidiv und Gesamtdauer der Mode-Switch-Episoden eine mögliche Überlegenheit der single-site Stimulation an. Bei Patienten mit einem vergrößerten linken Vorhof war dual-site Stimulation tendenziell besser als single-site Stimulation, ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nur hinsichtlich der Zeit im Mode-Switch. Da die Analyse post facto erfolgte (und keine Korrektur der p-Werte für multiples Testen vorgenommen wurde), ist die Aussagekraft dieses Befundes gering. Die dual-site Stimulation hat insgesamt also keinen Nutzen zur Rezidivprophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv.

Bis vor kurzem lagen Daten von acht Studien zur VHF-Prävention mittels rechtsatrialer dual-site Stimulation vor.^{118,120,128,129,132,133,151,152} Saksena, Delfaut und Mitarbeiter berichteten zuerst über die Verlängerung der rezidivfreien Zeit unter dual-site Stimulation im Vergleich zu einer Phase vor Schrittmacherimplantation und belegten auch die Überlegenheit gegenüber single-site Stimulation.¹²⁰ Diese Pilotstudie wies methodische Mängel (siehe Kapitel 1.6) auf, brachte allerdings intensive Forschungsbemühungen in Gang. Friedman et al. konnten diese Ergebnisse in einer Studie mit 9 Patienten stützen, statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht.¹³² Leclercq et al. beschrieben, dass bei Patienten mit einer P-Wellen-Dauer über 120 ms unter dual-site Stimulation weniger Rezidive auftraten als unter single-site Stimulation,¹⁵¹ die Patienten wurden allerdings nicht zufällig den Stimulationsmodi zugeteilt. In diese Studien wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine gesicherte, bradykardiebedingte Indikation zur Schrittmacherimplantation vorlag.

Andere Autoren untersuchten Patienten, bei denen die VHF-Prävention die einzige Indikation zur Herzschrittmachertherapie war. Ramdat Misier et al. veröffentlichten vorläufige Ergebnisse von 26 Patienten, bei denen dual-site Stimulation nicht zu einer Verlängerung der Zeit bis zum VHF-Rezidiv im Vergleich zur single-site Stimulation führte; endgültige Ergebnisse stehen jedoch noch aus.¹²⁸ Hingegen beschrieben Lau et al. in einer Studie an 22 Patienten, dass die Zeit bis zum symptomatischen und elektrokardiografisch bestätigten VHF-Rezidiv unter dual-site Stimulation signifikant länger war, als ohne Stimulation.¹⁵² Bei 11 Patienten, bei denen die VHF-Last bestimmt werden konnte, reduzierte sich diese um etwa ein Drittel von 45% auf 29%. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Rezidivrate, in der Zeit bis zum VHF-Rezidiv (mittels Schrittmacher diagnostiziert), in der Anzahl der Mode-Switch-Episoden, in der Symptomatik und der allgemeinen Lebensqualität. Auch Levy et al. fanden keinen zusätzlichen Nutzen der dual-site Stimulation verglichen mit single-site Stimulation bei 20 untersuchten Patienten.¹²⁹ Vorhofflimmerlast, Anzahl der VHF-Episoden und Lebensqualität waren unter beiden Stimulationsmodi gleich. Boccadamo et al. berichteten, dass bei 15 Patienten ohne Bradykardien unter dual-site Stimulation deutlich weniger VHF-Episoden auftraten als vor der Schrittmacherimplantation.¹³³ Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studie gering, Daten der Schrittmacher-Diagnosefunktionen werden nicht berichtet, die antiarrhythmische Medikation wurde nach Studieneinschluss verändert und die Kontrollphase war die Zeit vor Einschluss in die Studie.

Kürzlich wurden die Ergebnisse einer auf den initialen Forschungen aufbauenden

Multicenterstudie (DAPPAF - Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation) veröffentlicht.¹³⁰ Dabei durchliefen 118 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF und einer bradykardiebedingten Schrittmacherindikation in zufälliger Reihenfolge jeweils drei Stimulationsmodi - "support pacing" mit einer Schrittmacherprogrammierung von DDI 50/min oder VDI 50/min, single-site Überstimulation hochrechtsatrial und dual-site Überstimulation (jeweils DDDR 80/min). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten symptomatischen VHF-Rezidiv, weitere Endpunkte waren Sicherheit der Methoden, Lebensqualität und symptom-unabhängige, durch den Schrittmacher diagnostizierte Rezidivhäufigkeit. Saksena et al. berichten folgende Daten:

- Die Toleranz des Stimulationsmodus - ein kombinierter Endpunkt aus vorzeitigem Cross-over wegen häufiger VHF-Rezidive und unerwünschten Therapiewirkungen, wie z.B. Schrittmachersyndrom, Sondendislokationen, Intoleranz der Interventionsfrequenz - war bei dual-site Stimulation signifikant besser als bei single-site Stimulation und "support pacing".
- Die Rezidivfreiheit von symptomatischem VHF war unter dual-site Stimulation nicht größer als unter single-site Stimulation (Risikoreduktion von 16%, Konfidenzintervall -30% bis 50%). Single-site Stimulation war nicht signifikant besser als "support pacing" (Risikoreduktion 30%). Im Vergleich dual-site Stimulation mit "support pacing" war die erreichte Risikoreduktion von 29% nur grenzwertig nicht signifikant ($p = 0,07$).
- In der Gruppe der Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt wurden, war dual-site Stimulation dem "support pacing" signifikant überlegen (Risikoreduktion 36%). Die Unterschiede zwischen dual-site und single-site Stimulation sowie zwischen single-site Stimulation und "support pacing" waren nicht signifikant.
- Die Lebensqualität war in allen drei Stimulationsmodi in etwa gleich; die VHF-Symptomatik war während single-site Stimulation und grenzwertig während dual-site Stimulation geringer ausgeprägt als unter "support pacing". Unterschiede zwischen dual-site und single-site Stimulation fanden sich nicht.
- Schrittmacherbasierte VHF-Daten wurden nur von kleinen Untergruppen von Patienten berichtet ($n = 23$ für MS-Episoden, $n = 16$ für AHF-Episoden). Sowohl MS-Episoden, als auch AHF-Episoden waren unter dual-site Stimulation signifikant seltener als unter single-site Stimulation.

Insgesamt muss also konstatiert werden, dass die Überlegenheit einer dual-site Stimulation über die normale single-site Stimulation zur Rezidivprophylaxe von paroxysmalem VHF auch von Saksena et al. nicht überzeugend gezeigt wurde. Leider wurde in der DAPPAF-Studie die VHF-Last nicht bestimmt - die Daten der schrittmacherbasierten VHF-Diagnostik lassen eine bessere Wirkung hinsichtlich der VHF-Last erwarten.

Dual-site Stimulation erweist sich auch hier als sicher durchführbar, aber der präventive Effekt wäre mit den beobachteten Risikoreduktionen von etwa 30% begrenzt.

In einer im nachhinein spezifizierten Subgruppe von Patienten mit antiarrhythmischer Therapie

und seltener auftretenden VHF-Episoden (≤ 1 Episode pro Woche), die immerhin zwei Drittel der Studienpopulation umfasste, war die dual-site Stimulation sowohl der single-site Stimulation als auch "support pacing" signifikant überlegen, sogar mit relevanten Risikoreduktionen um 50%.

Patienten ohne antiarrhythmische Therapie profitierten überhaupt nicht von Schrittmacherstimulation. Dies bestätigt die Vermutung, dass nur die Kombination mit Antiarrhythmika (Hybridtherapie), wie in der DUSTI-Studie praktiziert, eine wirksame VHF-Prophylaxe bieten kann.¹⁵³

Insgesamt ist die Datenlage also noch uneinheitlich, die enthusiastische Bewertung der dual-site Stimulation nach der initialen Studie muss jedoch relativiert werden. Unseren Untersuchungen zufolge ist eine allgemeine VHF-Prävention durch dual-site Stimulation unwahrscheinlich. Möglicherweise können einige Patienten oder Patientensubgruppen durchaus profitieren, denn elektrophysiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass die dual-site Stimulation Vorteile gegenüber der single-site Stimulation birgt.

4.2.2 Elektrophysiologie der dual-site Stimulation

Mehrere potentielle Mechanismen zur präventiven Wirkung der dual-site Stimulation wurden in den letzten Jahren propagiert und teilweise auch elektrophysiologisch erforscht.

Die Initiation von VHF erfolgt oft durch früh einfallende Extrasystolen, die in Arealen mit durch Leitungsverzögerung verspäteter Repolarisation oder durch inhomogene Repolarisationszeiten, auf noch refraktäres Gewebe stoßen und somit ein Reentry auslösen können. Bei Patienten mit VHF wurden sowohl intraatriale Leitungsverzögerungen,^{72,73} als auch inhomogene Refraktärzeiten^{69,70,154} beschrieben. Saksena et al. fanden bei durch Extrastimuli induziertem Vorhofflimmern Leitungsverzögerung dieser Extrastimuli vor allem im Bereich des Ostiums des Sinus coronarius, nahe dem AV-Knoten und am interatrialen Septum.¹⁵⁵

Dual-site Stimulation führt zu einer schnelleren atrialen Erregung gegenüber rechtsatrialer Stimulation.¹¹¹ Areale mit kritischen Leitungsverzögerungen können somit vorzeitig erregt werden, Leitungsblocks, die für ein Reentry Voraussetzung sind, können vermieden werden.¹¹⁰

Bei unseren Patienten verminderte sich die P-Wellen-Dauer, als Maß für die atriale Leitungszeit, signifikant von 119 ms im Sinusrhythmus bzw. 113 ms bei lateraler Stimulation auf 92 ms bei dual-site Stimulation.

Diese Verkürzung der P-Welle wird von anderen Autoren ebenso beschrieben.^{70,132,135}

Dass dual-site Stimulation die Dispersion der Refraktärzeiten vermindern kann, ist bisher nicht belegt.^{110,119} Allerdings war eine erfolgreiche Suppression von induziertem VHF durch dual-site Stimulation mit verminderter Dispersion der Refraktärzeiten assoziiert.¹³⁵ Möglicherweise vermag dual-site Stimulation nur bei einigen Patienten die Dispersion der Refraktärzeiten zu vermindern, was bei diesen dann aber zu einer guten VHF-Prävention führt.

Durch die Homogenisierung der Erregungsausbreitung wird, auch bei nicht oder nur gering beeinflussten Refraktärzeiten, die Erregungsrückbildung gleichförmiger, d. h. die Dispersion der

atrialen Erholungszeit wird vermindert.^{70,110,112} Prakash et al. konnten zeigen, dass SVES mit kurzem Kopplungsintervall, die VHF auslösen können,¹³⁵ schneller und gleichmäßiger geleitet werden.¹¹¹

Außerdem wird das Vorhofmyokard des Koch'schen Dreiecks in der Nähe des Sinus coronarius, das sich durch eine besonders starke Leitungsverzögerung auszeichnet,^{104,155} durch eine septal platzierte Elektrode frühzeitig erregt und somit das Kopplungsintervall von VHF induzierenden SVES verlängert. Dadurch kann die Induktion von VHF durch rechtsatriale SVES unterdrückt werden.¹⁰⁵

Elektrophysiologische Studien mit dem Versuch der VHF-Induktion durch Extrastimuli belegen eine praktische Wirkung der dual-site Stimulation. Diese war bei 9 von 16 Patienten in der Lage die Induktion von Vorhofflimmern zu unterdrücken,¹³⁵ analog konnte biatriale Stimulation die Induktion bei 12 von 18 Patienten verhindern.¹¹⁹

Jede Therapie, die die Häufigkeit von VHF-Rezidiven senkt, vermindert auch das negative elektrische Remodeling. Unabhängig von ihrer Art könnte eine erfolgreiche Therapie mit der Zeit immer wirksamer werden, da die unter VHF aufgetretenen elektrophysiologischen Veränderungen zumindest teilweise reversibel sind (reverse remodeling).⁹¹ In einer Studie mit internen atrialen Defibrillatoren wurde gezeigt, dass die Häufigkeit der behandlungsbedürftigen - allerdings nicht die der kurzen, unbedeutenden - Episoden mit der Zeit abnahm.¹⁵⁶ Wenn dual-site Stimulation also VHF-Rezidive vermindert, sollten diese unter fortgeführter Stimulation immer seltener werden.

Rein septale Stimulation, oder analog Stimulation im Sinus coronarius, vermag theoretisch einige dieser Mechanismen ebenso zu erfüllen, wie die dual-site Stimulation. Die vorzeitige Erregung des Koch'schen Dreiecks¹¹⁹ sowie die Verkürzung der atrialen Leitungszeit^{70,106,110} wurden auch für die septale Stimulation beschrieben. Koronarsinus-Stimulation¹⁵⁷ und septale Stimulation¹⁵⁸ waren in Studien zur Suppression von induziertem VHF sogar der biatrialen Stimulation überlegen. Prakash et al. zeigten aber, dass die Aktivierung des rechten Vorhofs bei septaler Stimulation im Vergleich zu lateraler oder dual-site Stimulation verlängert ist.¹¹¹

Weil in der DUSTI-Studie nur drei Patienten septal stimuliert wurden, ist ein Vergleich septale vs. dual-site Stimulation nicht möglich.

Anderen Autoren zufolge kann septale Stimulation sowohl im Vergleich zu rechtsatrialer Stimulation,¹³⁷ als auch im Vergleich zu Patienten ohne Schrittmacher^{106,136,159} das Auftreten von VHF vermindern. Delfaut et al. fanden aber keinen Unterschied zwischen rechtsatrial lateraler Stimulation und septaler Stimulation, dual-site Stimulation war der single-site Stimulation (Patienten mit lateraler und septaler Stimulation kombiniert) überlegen.¹²⁰ Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die septale und dual-site Stimulation direkt miteinander verglichen haben. Es bleibt also offen, ob septale Stimulation alleine eine der dual-site Stimulation vergleichbare präventive Wirksamkeit besitzt.

Wesentlicher Bestandteil einer präventiven Wirkung der dual-site Stimulation ist die Bradykardioprophylaxe, deren Wirksamkeit unabhängig von Anzahl und Lokalisation der atrialen Elektroden sein sollte.

Bradykardien und Pausen können atriale Ektopien hervorrufen.¹⁶⁰ Außerdem ist bei niedrigen Herzfrequenzen die räumliche Inhomogenität der Refraktärzeiten erhöht.¹⁶¹ Als Konsequenz würde ein erhöhtes Risiko für die Initiation von VHF resultieren. Permanente atriale Stimulation sollte daher die Häufigkeit von SVES senken (overdrive suppression) und das Auftreten von VHF vermindern. De Sisti et al. fanden eine Assoziation zwischen VHF-Rezidiven unter normaler atrialer Stimulation und verlängerten P-Wellen-Dauern.¹⁶² Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit atrialen Leitungsstörungen alleinige Bradykardioprophylaxe nicht ausreicht, VHF-Rezidive zu unterdrücken.

In der DUSTI-Studie durchliefen alle Patienten vor den Überstimulationsphasen eine Phase mit möglichst geringer atrialer Stimulation. Ein Vergleich der Überstimulationsphasen mit dieser backup-Stimulation zeigt, ob Überstimulation bei den Patienten der DUSTI-Studie überhaupt VHF-präventiv wirkt.

4.2.3 Überstimulation vs. backup-Stimulation

Für den Vergleich der backup-Stimulation mit Überstimulation wurden die Daten beider Überstimulationsphasen zusammengefasst, da sich single-site und dual-site Stimulation nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Ein jeweils separater Vergleich der backup-Stimulation mit den beiden Überstimulationsphasen erbrachte fast identische Ergebnisse. (Diese Ergebnisse wurden nicht einzeln aufgeführt, die zugrunde liegenden Daten sind aber den Tabellen im Ergebnisteil zu entnehmen.) Die Abfolge der Therapiephasen war nicht randomisiert, aus klinischen Gesichtspunkten (vermutete Häufung von Protokollverletzungen durch technische Probleme und Unverträglichkeiten von Medikamenten oder Schrittmacherstimulation) wurde die - nicht primär im Mittelpunkt des Interesses stehende - backup-Phase bei allen Patienten vor den Überstimulationsphasen durchgeführt. Damit können Zeiteffekte, z.B. bei natürlicher Progredienz des VHF, und Phasenfolgeeffekte, z.B. Begünstigung zukünftigen Vorhofflimmerns durch eine schlecht wirksame Therapiephase, die Ergebnisse beeinflussen. Dies muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

In der DUSTI-Studie war die VHF-Last unter Überstimulation geringer als unter backup-Stimulation (Median 1,5% vs. 2,6%, PP-Analyse), dieser Trend war statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,07$). Multivariate Regressionsanalysen ergaben keine Prädiktoren, die ein Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf Überstimulation voraussagen konnten.

Kein Unterschied fand sich bezüglich der Anzahl der VHF-Episoden und der rezidivfreien Zeit.

Während der backup-Phase wurden mehr Symptome angegeben und häufiger Zwischenkontrollen in Anspruch genommen. Das ist jedoch gut dadurch zu begründen, dass die backup-Phase immer die erste Therapiephase nach der Entlassung war; dies erklärt außerdem die Häufung der Komplikationen (Sondendislokationen) und Medikationsänderungen in der

backup-Phase.

Die beobachtete Reduktion der VHF-Last um etwa ein Drittel wird von uns als gerade noch klinisch relevant bewertet, nur bei Einschluss der geplanten 30 Patienten wäre die Power der Studie groß genug gewesen, solch einen Unterschied auch statistisch signifikant nachzuweisen. So bleibt nicht auszuschließen, dass der Therapieeffekt zufällig entstanden ist.

Bisher ist die Wirksamkeit der Überstimulation zur VHF-Prävention nicht sicher belegt. Patienten mit sogenannten physiologischen Schrittmachermodi (DDD oder AAI) entwickeln signifikant seltener VHF als Patienten mit reiner Ventrikelstimulation.⁸⁷⁻⁹⁰ Auf diese Erkenntnisse aufbauend wurde untersucht, ob möglichst durchgehende atriale Stimulation VHF vermindern kann. Während in einigen Studien ein Nutzen gezeigt werden konnte,^{93,94} finden andere Autoren keinen Effekt.⁹⁶⁻⁹⁹ Bisher wurden keine elektrophysiologischen Untersuchungen veröffentlicht, die einen protektiven Effekt von normaler rechtsatrialer Stimulation nahelegen. Als eine mögliche Ursache für die mangelhafte Wirkung der Überstimulation wurden unzureichende atriale Stimulationsraten diskutiert. Daraufhin wurden Algorithmen entwickelt, die die atriale Interventionsfrequenz möglichst immer über der intrinsischen Frequenz halten, um permanent atrial zu stimulieren. Mit diesen Algorithmen wurden atriale Stimulationsraten von 86% - 97% erreicht, die Häufigkeit von SVES verminderte sich auf etwa ein Drittel, eine Prävention von VHF wurde jedoch in den meisten Studien nicht beobachtet.^{100-102,137,138} Lediglich in der ADOPT-Studie sank die Vorhofflimmerlast unter einem Überstimulationsalgorithmus um 25%.¹⁰³ Eine abschließende Bewertung über den Nutzen von Überstimulation ist bisher nicht möglich, zu unterschiedlich sind die in den bisher veröffentlichten Studien untersuchten Patientenkollektive und auch die untersuchten Endpunkte sind keineswegs per se gleichwertig. Bisher ist nicht etabliert, dass eine Therapie, die die Anzahl und Dauer von Vorhofflimmerepisoden mindert auch die Progression in chronisches VHF aufhält und umgekehrt.

Für das häufigere Auftreten von chronischem Vorhofflimmern bei Ventrikelstimulation könnte auch ein vorhofschädigender Effekt dieser Stimulation verantwortlich sein. So beschreiben Sparks et al. eine Veränderung der atrialen Refraktärzeiten, deren Dispersion und der P-Wellen-Dauer unter VVI-Stimulation. Als mögliche Ursache wird die vermehrte atriale Dehnung durch die fehlende atrioventrikuläre Synchronität angesehen.¹⁶³ Neuere klinische Studien unterstützen die Vermutung, dass ventrikuläre Stimulation auch bei erhaltener atrioventrikulärer Synchronität (DDD-Modus) Vorhofflimmern begünstigt. Eine Analyse der Daten der MOST-Studie ergab, dass die Wahrscheinlichkeit, Vorhofflimmern zu entwickeln, mit dem Anteil der ventrikulären Stimulation korrelierte.¹⁶⁴ Nielsen et al. fanden in einer prospektiven Untersuchung verschiedener Stimulationsmodi bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, dass ventrikuläre Stimulation zu einer Zunahme des linksatrialen Durchmessers führte und mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern einherging.¹⁶⁵

In der DUSTI-Studie wurde allerdings in den Überstimulationsphasen deutlich mehr ventrikulär stimuliert als in der backup-Phase. Trotzdem trat unter Überstimulation nicht mehr VHF auf. Damit scheint zumindest unter den Bedingungen der DUSTI-Studie die atriale Stimulation das entscheidende Agens zu sein.

Die DUSTI-Studie legt zwar einen protektiven Effekt der Überstimulation nahe, statistisch signifikante Ergebnisse liegen jedoch nicht vor. Mit diesem Trend wird aber klar, dass die fehlende Überlegenheit der dual-site Stimulation über die single-site Stimulation in der DUSTI-Studie nicht auf einer gänzlich fehlenden Wirksamkeit atrialer Überstimulation beruht. Dafür müssen andere Gründe in Betracht gezogen werden.

4.2.4 Gründe für die Ineffektivität der dual-site Stimulation in der DUSTI-Studie

Eine mögliche Ursache für das Fehlen eines VHF-präventiven Effekts wäre eine mangelnde atriale Stimulation. In der DUSTI-Studie war die atriale Stimulationsrate in beiden Überstimulationsphasen gleich und mit 88% auch sehr hoch. Außerdem begannen von 151 VHF-Episoden, bei denen der Beginn der Arrhythmie in AEGM oder Markerannotation zu erkennen war, 128 (85%) während atrialer Stimulation. Dies übertrifft die durchschnittliche atriale Stimulationsrate von 67% (über alle Therapiephasen) und deutet damit sogar darauf hin, das VHF während atrialer Stimulation nicht seltener ist als bei Eigenrhythmus. Damit scheidet eine zu niedrige atriale Stimulationsrate als Grund für die fehlende VHF-Prävention aus.

Unterschiedliche Raten von ventrikulärer Stimulation könnten einen Effekt auf die Entwicklung von VHF ausüben. Für ventrikuläre Stimulation wird eine VHF-begünstigende Wirkung vermutet.¹⁶³ Bei atrialer dual-site Stimulation wird gegenüber single-site lateraler Stimulation die Region des AV-Knotens vorzeitig erregt. Weil die programmierte AV-Zeit in der DUSTI-Studie nicht verändert wurde, führte dies zu verminderter ventrikulärer Stimulation (dual-site 43% vs. single-site 64%). Sollte ventrikuläre Stimulation tatsächlich VHF begünstigen, würde ein Bias zugunsten der dual-site Stimulation entstehen. Die unterschiedlichen Raten von ventrikulärer Stimulation erklären also die fehlende VHF-Prävention von dual-site Stimulation nicht. Ein negativer Effekt der vermehrten ventrikulären Stimulation in der dual-site Phase könnte allerdings den positiven Effekt einer atrialen dual-site Stimulation überdecken. Schließt man jedoch nur Patienten ohne wesentliche Unterschiede im Anteil der ventrikulären Stimulation in die Analyse ein (Daten nicht aufgeführt), findet sich bei stark reduzierter Power ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen single-site und dual-site.

Andererseits könnte die unveränderte programmierte AV-Zeit bei dual-site Erregung und ventrikulärer Stimulation - das betrifft Patienten mit langsamer intrinsischer AV-Überleitung, relativ zu lang sein. Bei Stimulation am Koronarsinusostium ist eine kurze programmierte AV-Zeit für die linksatriale Hämodynamik günstiger.¹⁶⁶ Dieser Effekt könnte die präventive Wirkung von dual-site Stimulation negativ beeinflussen. Allerdings ist die dual-site Stimulation auch in der Subgruppe der Patienten mit vorwiegend eigener AV-Überleitung der single-site Stimulation nicht überlegen. (Daten nicht aufgeführt) Dies macht einen relevanten Einfluss der programmierten AV-Zeit unwahrscheinlich.

In den Studien, die physiologische Schrittmacherstimulation (AAI oder DDD) mit ventrikulärer Stimulation verglichen, zeigte sich der beobachtete Effekt, d. h. die geringere Entwicklung von chronischem VHF, teilweise erst nach zwei Jahren.^{88,89} Die Beobachtungszeit von 3 Monaten je

Therapiephase in der DUSTI-Studie könnte zu kurz gewesen sein, um den Nutzen der dual-site Stimulation zu beweisen. Allerdings sind sowohl Patientengut (Patienten ohne VHF vs. Patienten mit paroxysmalem VHF), als auch primärer Endpunkt (Entwicklung von chronischem VHF vs. VHF-Last) unterschiedlich. Um Unterschiede in der Progression zu chronischem Vorhofflimmern aufzudecken, sind - selbst bei Risikopatienten wie in der DUSTI-Studie - hohe Fallzahlen und lange Beobachtungszeiten notwendig. In der DUSTI-Studie entwickelte sich bei keinem Patienten chronisches VHF. Ausgehend von der Beobachtung, dass VHF-Episoden weiteres VHF begünstigen, scheint es vorerst ausreichend zu prüfen, ob sich Zahl und Dauer der Rezidive vermindern. Außerdem ist ein Cross-over-Design ungeeignet, einen Endpunkt zu untersuchen, der vermutlich auf langfristigen Veränderungen beruht. Zur Beurteilung der kurz- und mittelfristigen Effekte der dual-site Überstimulation auf die Rezidivrate von paroxysmalem VHF genügt eine Beobachtungszeit von 3 Monaten. 18 von 19 unserer Patienten hatten ein VHF-Rezidiv während der Studie. Das Fehlen einer protektiven Wirkung der dual-site Überstimulation in der DUSTI-Studie beruht also vermutlich nicht auf einer zu kurz gewählten Beobachtungszeit.

Theoretisch sollte ein AAT-Modus, bei dem auch bei einer spontanen atrialen Depolarisation der Vorhof an beiden Stimulationsorten nahezu gleichzeitig erregt wird, die beste Wirkung haben. Dieser Modus war bei den Patienten, die z.T. ventrikuläre Stimulation benötigten, mit dem von uns benutzten Schrittmachersystem nicht realisierbar. Angesichts der hohen atrialen Stimulationsrate von 88% dürfte die fehlende Vorhofsynchronisierung bei den verbleibenden 12% spontanen Erregungen einen Therapieeffekt allenfalls verkleinern, ihn aber nicht vollkommen aufheben.

Nicht auszuschließen sind proarrhythmische Effekte der bifokalen Stimulation, auch wenn solche bisher nur in einer Studie zur Prävention von postoperativem VHF mittels biatrialer Stimulation durch epikardiale Elektroden beschrieben wurden.¹⁶⁷ Hinweise auf proarrhythmische Wirkungen der dual-site Stimulation haben wir bei keiner Kontrolluntersuchung festgestellt, auszuschließen sind sie aber nicht.

Bei drei Patienten wurde bei der single-site Stimulation septal stimuliert. Wenn ein potentieller präventiver Effekt der dual-site Stimulation vor allem auf der Stimulation am Vorhofseptum beruhen würde, könnten deren Daten die single-site Stimulation besser erscheinen lassen als rein laterale single-site Stimulation. Eine Analyse der Daten nach Ausschluss dieser Patienten erbringt jedoch keine anderen Ergebnisse (Daten nicht aufgeführt).

Möglicherweise profitieren nur bestimmte Patientengruppen von dual-site Stimulation (z.B. Patienten mit intraatrialen Leitungsdefekten - erkennbar an einer verlängerten P-Wellen-Dauer, Patienten mit einem Syndrom des erkrankten Sinusknotens (SSS) - als Marker für eine evtl. zugrunde liegende Störung der atrialen Elektrophysiologie oder nur Patienten, bei denen Pulmonalvenenfoci nicht an der Genese des VHF beteiligt sind). Untersuchungen im elektrophysiologischen Labor wurden vor Einschluss in die DUSTI-Studie nicht durchgeführt. Subgruppenanalysen zeigten keine signifikante Assoziation der VHF-Prävention mit kardiovaskulären Grunderkrankungen (inkl. SSS) und elektrophysiologischen Parametern (inkl.

P-Wellen-Dauer). Allerdings ist die statistische Aussagekraft bei insgesamt 19 Patienten gering, so dass eine Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs, die vermehrt Patienten aus Subgruppen mit fehlender Wirkung der dual-site Stimulation beinhaltet, nicht auszuschließen ist. Zuletzt ist in Betracht zu ziehen, dass dual-site Stimulation in der Praxis keinen, oder keinen klinisch relevanten, Vorteil gegenüber der single-site Stimulation besitzt. Auch wenn mögliche elektrophysiologische Vorteile gezeigt wurden und einige klinische Studien die dual-site Stimulation favorisieren, steht der endgültige Beweis noch aus, dass dual-site Stimulation die Rezidivrate von paroxysmalem Vorhofflimmern wesentlich mindert. Anlass für eine kritische Bewertung der dual-site Stimulation geben auch Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Saksena, Prakash und Mitarbeiter, obwohl sie gute Ergebnisse der dual-site Stimulation berichten. Diese sind jedoch sowohl unabhängig vom Vorliegen intraatrialer Leitungsstörungen,¹⁶⁸ als auch vom Vorhandensein von Bradykardien.¹⁶⁹

Damit wird als hauptsächlich zugrunde liegender Wirkmechanismus sowohl die Korrektur atrialer Leitungsstörungen, als auch die Bradykardieprophylaxe unwahrscheinlich.

4.3 Limitationen der DUSTI-Studie

In die DUSTI-Studie wurden lediglich 19 Patienten eingeschlossen. Bei der großen Variabilität des Auftretens von VHF-Episoden, können auch im Cross-over-Design nur relativ große Unterschiede mit ausreichender Sicherheit statistisch signifikant festgestellt werden. Wir können daher nicht ausschließen, dass Therapieeffekte von grenzwertiger klinischer Bedeutung nicht detektiert wurden. Problematisch ist zudem, dass der Einschluss nach 19 von 30 geplanten Patienten - auch wegen vermuteter (eine statistische Auswertung war nicht erfolgt) Ineffektivität der Therapie - beendet wurde. So wie ein Abbruch einer Studie zu einem "günstigen" Zeitpunkt ein positives Ergebnis begünstigt, kann das vorzeitige Ende der DUSTI-Studie zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts führen. Aufgrund der geringen Patientenzahl können Unterschiede in der Wirksamkeit der Therapie bei verschiedenen Subgruppen nicht ausgeschlossen werden.

Im Verlauf der Studie musste die antiarrhythmische Medikation bei 10 Patienten verändert werden, während der beiden Überstimulationsphasen aber nur bei vier Patienten. Dies könnte Einfluss auf die Rezidivrate des VHF haben. Die DUSTI-Studie ist bisher die erste Studie, bei der die Medikation konstant gehalten werden sollte und dies auch durch Bestimmung der Sotalolspiegel im Blut bestätigt wurde. Somit ist zu erwarten, dass die Medikationsänderungen eine geringere Bedeutung haben, als in anderen Studien.

Im von uns genutzten Schrittmachersystem war es nicht möglich, den Ort der single-site Stimulation festzulegen. Dadurch entstanden bei single-site Stimulation zwei Subgruppen (laterale bzw. septale Stimulation), für die eine unterschiedliche Wirkung der präventiven Stimulation vermutet wird. Da nur drei Patienten septal stimuliert wurden, kann nicht ermittelt werden, ob diese Inhomogenität relevant ist.

Bezüglich des Anteils der ventrikulären Stimulation waren die Therapiephasen nicht

gleichwertig, dies könnte zu einer Unterschätzung des Effekts der dual-site Stimulation geführt haben.

Die größte Limitation bleibt jedoch die unsichere Messung des Therapieerfolgs. Die schrittmacherbasierte Diagnostik des VHF war in der DUSTI-Studie nur teilweise zuverlässig. Wenn die Diagnostikfehler bei einem Patienten in allen Therapiephasen gleich häufig sind, können die Daten verwendet werden, da jeder Patient seine eigene Kontrolle ist. Dass dies zutrifft, vermag die Studie allerdings nicht zu beweisen.

4.4 Schlussfolgerungen

In einer nicht selektierten Population von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einer Standardindikation zur Herzschrittmacherimplantation birgt die atriale dual-site Stimulation mit einem DDDR-Schrittmacher gegenüber der atrialen single-site Stimulation keinen zusätzlichen Nutzen zur Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns.

Die Ergebnisse der DUSTI-Studie deuten an, dass atriale Überstimulation gegenüber der einfachen antibradykarden (backup-) Stimulation die Häufigkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern vermindern kann.

Den erhofften Vorteilen der dual-site Stimulation steht die erhöhte Komplexität des Schrittmachersystems gegenüber. In der DUSTI-Studie erwies sich die dual-site Stimulation - insbesondere auch die Platzierung und Funktion der zusätzlichen septalen Sonde - als ausreichend sicher. Problematisch ist jedoch die korrekte Wahrnehmung und damit die notwendige schrittmacherbasierte Diagnostik des Vorhofflimmerns.

Die Daten der DUSTI-Studie sprechen daher gegen den Einsatz der dual-site Stimulation zur Rezidivprophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern außerhalb klinischer Studien.

Literaturverzeichnis

1. Gallagher, Mark M. und Camm, John (1998): Classification of Atrial Fibrillation, The American Journal of Cardiology 82, Seite 18N-28N.
2. Lip, Gregory Y. H. und Li Saw Hee, F. L. (2002): Paroxysmal atrial fibrillation, Q J Med 94, Seite 665-678.
3. Maisel, William H.; Rawn, James D. und Stevenson, William G. (2001): Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery, Annals of Internal Medicine 135, Seite 1061-1073.
4. Bialy, David; Lehmann, Michael H.; Schumacher, Dale N.; Steinmann, Russell T. und Meissner, Marc D. (1992): Hospitalization for Arrhythmias in the United States: Importance of Atrial Fibrillation (abstract), Journal of the American College of Cardiology 19, Seite 41A.
5. Feinberg, William M.; Blackshear, Joseph L.; Laupacis, Andreas; Kronmal, Richard und Hart, Robert G. (1995): Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis and Implications, Archives of Internal Medicine 155, Seite 469-473.
6. Kannel, William B.; Abbott, Robert D.; Savage, Daniel D. und McNamara, Patricia M. (1982): Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation - The Framingham Study, The New England Journal of Medicine 306, Seite 1018-1022.
7. Furberg, Curt D.; Psaty, Bruce M.; Manolio, Teri A.; Gardin, Julius M.; Smith, Vivienne E. und Rautaharju, Pentti M. (1994): Prevalence of Atrial Fibrillation in Elderly Subjects (the Cardiovascular Health Study), The American Journal of Cardiology 74, Seite 236-241.
8. Krahn, Andrew D.; Manfreda, Jure; Tate, Robert B.; Mathewson, Francis A. L. und Cuddy, T. Edward (1995): The Natural History of Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Prognosis in the Manitoba Follow-Up Study, The American Journal of Medicine 98, Seite 476-484.
9. Stewart, S.; Hart, C. L.; Hole, D. J. und McMurray, J. J. V. (2002): Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study, Heart 86, Seite 516-521.
10. Wilhelmsen, L.; Rosengren, A. und Lappas, G. (2001): Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors, Journal of Internal Medicine 250, Seite 382-389.
11. Kannel, William B.; Wolf, Philip A.; Benjamin, Emelia J. und Levy, Daniel (1998): Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates, The American Journal of Cardiology 82, Seite 2N-9N.
12. Wolf, Philip A.; Benjamin, Emelia J.; Belanger, Albert J.; Kannel, William B.; Levy, Daniel und D'Agostino, Ralph B. (1996): Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study, American Heart Journal 131, Seite 790-795.
13. Ryder, Kathryn M. und Benjamin, Emelia J. (1999): Epidemiology and Significance of Atrial Fibrillation, The American Journal of Cardiology 84 (9A), Seite 131R-138R.
14. Atrial Fibrillation Investigators (1994): Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic

Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data from Five Randomized Controlled Trials, Archives of Internal Medicine 154, Seite 1449-1457.

15. Middlekauf, Holly R.; Stevenson, William G. und Warner Stevenson, Lynne (1991): Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Advanced Heart Failure: A Study of 390 Patients, Circulation 84, Seite 40-48.

16. Scardi, Sabino; Mazzone, Carmine; Pandullo, Claudio; Goldstein, Daniela; Poletti, Angela und Humar, Franco (1999): Lone atrial fibrillation: Prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up, American Heart Journal 137, Seite 686-691.

17. Benjamin, Emelia J.; Levy, Daniel; Vaziri, Sonya M.; D'Agostino, Ralph B.; Belanger, Albert J. und Wolf, Philip A. (1994): Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort, JAMA : the journal of the American Medical Association 271 , Seite 840-844.

18. Kopecky, Stephen L.; Gersh, Bernard J.; McGoon, Michael D.; Whisnant, Jack P.; Holmes, David R., Jr.; Ilstrup, Duane M. und Frye, Robert L. (1987): The natural history of lone atrial fibrillation - A population-based study over three decades, The New England Journal of Medicine 317, Seite 669 -674.

19. Benjamin, Emelia J.; Wolf, Philip A.; D'Agostino, Ralph B.; Silbershatz, Halit; Kannel, William B. und Levy, Daniel (1998): Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study, Circulation 1998 [98], Seite 946-952.

20. Wolf, Philip A.; Abbott, Robert D. und Kannel, William B. (1991): Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study, Stroke 22 [8], Seite 983-988.

21. Jorgensen, Henrik Stig; Nakayama, Hirofumi; Reith, Jakob; Raaschou, Hans Otto und Olsen, Tom Skyhoj (1996): Acute Stroke With Atrial Fibrillation: The Copenhagen Stroke Study, Stroke 10, Seite 1765-1769.

22. Atrial Fibrillation Investigators (1998): Echocardiographic Predictors of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective Study of 1066 Patients from 3 Clinical Trials, Archives of Internal Medicine 158, Seite 1316-1320.

23. Cabin, Henry S.; Clubb, K. Soni; Hall, Cynthia; Perlmutter, Robin A. und Feinstein, Alvan R. (1990): Risk for Systemic Embolization of Atrial Fibrillation Without Mitral Stenosis, The American Journal of Cardiology 65, Seite 1112-1116.

24. Goldman, Martin E.; Pearce, Lesly A.; Hart, Robert G.; Zabalgoitia, Miguel; Asinger, Richard W.; Safford, Robert; Halperin, Jonathan L. und for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1999): Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study), Journal of the American Society of Echocardiography 12, Seite 1080-1087.

25. Lüderitz, Berndt (1998): Herzrhythmusstörungen - Diagnostik und Therapie, 5. Auflage , Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, ISBN: 3-540-63788-5.

26. Atwood, J. Edwin; Myers, Jonathan; Sullivan, Michael; Forbes, Susan; Friis, Robert; Pewen, William; Callahan, Peter; Hall, Patrick und Froehlicher, Victor (1988): Maximal Exercise Testing and Gas Exchange in Patients With Chronic Atrial Fibrillation, Journal of the American

College of Cardiology 11, Seite 508-513.

27. Packer, Douglas L.; Bardy, Gust H.; Worley, Seth J.; Smith, Mark S.; Cobb, Frederick R.; Coleman, R. Edward; Gallagher, John J. und German, Lawrence D. (1986): Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: A Reversible Form of Left Ventricular Dysfunction, *The American Journal of Cardiology* 57, Seite 563-570.

28. Van Gelder, Isabelle C.; Crijns, Harry J. G. M.; Blanksma, Paul K.; Landsman, Martin L. J.; Posma, Jan L.; Van Den Berg, Maarten P.; Meijler, Frits L. und Lie, Kong I. (1993): Time Course of Hemodynamic Changes and Improvement of Exercise Tolerance After Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation Unassociated with Cardiac Valve Disease, *The American Journal of Cardiology* 72, Seite 560-566.

29. Dorian, Paul; Jung, Werner; Newman, David; Paquette, Miney; Wood, Kathryn; Ayers, Gregory M.; Camm, John; Akhtar, Masood und Lüderitz, Berndt (2000): The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 36 [4], Seite 1303-1309.

30. Paquette, Miney; Mancuso, E.; Kuruvilla, J.; Newman, David und Dorian, Paul (1997): Impaired Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation is not Related to AF Frequency or Duration (abstract), *Journal of the American College of Cardiology* 29, Seite 113A -113A.

31. Peters, Nicholas S.; Schilling, Richard J.; Kanagaratnam, Prapa und Markides, Vias (2002): Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure, *The Lancet* 359, Seite 593-603.

32. Prystowsky, Eric N. (2000): Management of Atrial Fibrillation: Therapeutic Options and Clinical Decisions, *The American Journal of Cardiology* 85 [10(A)], Seite 3D-11D.

33. Lip, Gregory Y. H. (1999): Thromboprophylaxis for atrial fibrillation, *The Lancet* 353, Seite 4-6.

34. Segal, J. B.; McNamara, R. L. ; Miller, M. R.; Powe, N. R.; Goodman, S. N.; Robinson, K. A. und Bass, E. B. (2001): Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library Issue 2, 2001*. [Oxford: Update Software].

35. Lewalter, Thorsten und Lüderitz, Berndt (2000): Arzneimitteltherapie der Herzrhythmusstörungen, *Der Internist* 41 [[Suppl 1]], Seite S22-S33.

36. Lee, Shih-Huang; Chen, Shih-Ann; Tai, Ching-Tai; Chiang, Chern-En; Wen, Zu-Chi; Cheng, Jun-Jack; Ding, Yu-An und Chang, Mau-Song (1998): Comparisons of Quality of Life and Cardiac Performance After Complete Atrioventricular Junction Ablation and Atrioventricular Junction Modification in Patients With Medically Refractory Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 31, Seite 637-644.

37. Wood, Mark A.; Brown-Mahoney, Chris; Kay, G. Neal und Ellenbogen, Kenneth A. (2000): Clinical Outcomes After Ablating and Pacing Therapy for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis, *Circulation* 101, Seite 1138-1144.

38. Touboul, Paul (1999): Atrioventricular Nodal Ablation and Pacemaker Implantation in Patients with Atrial Fibrillation, *The American Journal of Cardiology* 83, Seite 241D-245D.

39. Marshall, Howard J.; Harris, Zoë I.; Griffith, Michael J.; Holder, Roger L. und Gammage, Michael D. (1999): Prospective Randomized Study of Ablation and Pacing Versus Medical Therapy for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Effects of Pacing Mode and Mode-Switching Algorithm, *Circulation* 99, Seite 1587-1592.
40. Brignole, Michele; Gianfranchi, Lorella; Menozzi, Carlo; Alboni, Paolo; Musso, Giacomo; Bongiorno, Maria Grazia; Gasparini, Maurizio; Raviele, Antonio; Lolli, Gino; Paparella, Nelly und Acquarone, Simonetta (1997): Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and DDDR Mode-Switching Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients With Severely Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation, *Circulation* 96, Seite 2617-2624.
41. Brignole, Michele; Menozzi, Carlo; Gianfranchi, Lorella; Musso, Giacomo; Mureddu, Roberto; Bottoni, Nicola und Lolli, Gino (1998): Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and VVIR Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients With Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation: A Randomized, Controlled Study, *Circulation* 98, Seite 953-960.
42. Van Gelder, Isabelle C.; Tuinenburg, Anton E.; Schoonderwoerd, Bas S.; Tieleman, Robert G. und Crijns, Harry J. G. M. (1999): Pharmacologic Versus Direct-Current Electrical Cardioversion of Atrial Flutter and Fibrillation, *The American Journal of Cardiology* 84 [9A], Seite 147R-151R.
43. Coplen, Sharon E.; Antman, Elliott M. und Berlin, Jesse A. (1990): Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm After Cardioversion: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials, *Circulation* 82, Seite 1106-1116.
44. Benditt, David G.; Williams, John H.; Jin, Judy; Deering, Thomas F.; Zucker, Robert; Browne, Kevin; Chang-Singh, Peter und Singh, Bramah N. (1999): Maintenance of Sinus Rhythm With Oral d,l-Sotalol Therapy in Patients With Symptomatic Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter, *The American Journal of Cardiology* 84, Seite 270-277.
45. Flaker, Greg C.; Blackshear, Joseph L.; McBride, Ruth; Kronmal, Richard A.; Halperin, Jonathan L. und Hart, Robert G. (1992): Antiarrhythmic Drug Therapy and Cardiac Mortality in Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 20 [527], Seite 532.
46. Roy, Denis; Talajic, Mario; Dorian, Paul; Conolly, Stuart J.; Eisenberg, Mark J.; Green, Martin; Kus, Teresa; Lambert, Jean; Dubuc, Marc; Gagné, Pierre; Nattel, Stanley; Thibault, Bernard und for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators (2000): Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 342 [13], Seite 913-920.
47. Waldo, Albert L. und Prystowsky, Eric N. (1998): Drug Treatment of Atrial Fibrillation in the Managed Care Era, *The American Journal of Cardiology* 81 [5A], Seite 23C-29C.
48. Van Gelder, Isabelle C.; Crijns, Harry J. G. M.; Tieleman, Robert G.; Brügemann, Johan; De Kam, Pieter J.; Gosselink, A. T. Marcel; Verheugt, Freek W. A. und Lie, Kong I. (1996): Chronic Atrial Fibrillation: Success of Serial Cardioversion Therapy and Safety of Oral Anticoagulation, *Archives of Internal Medicine* 156, Seite 2585-2592.
49. Boriani, Giuseppe; Biffi, Mauro; Martigiani, Cristian; Luceri, Richard; Bartolini, Pietro und Branzi, Angelo (2002): Current clinical perspectives on implantable devices for atrial

defibrillation, *Current Opinion in Cardiology* 17, Seite 82-89.

50. Schwacke, H.; Siemon, G. und Drögemüller, A. (1999): Wie viele Patienten sind mögliche Kandidaten für einen atrialen Defibrillator? Analyse von 694 Patienten mit Vorhofflimmern (abstr), *Zeitschrift für Kardiologie* 88 Suppl. 1, Seite 868.

51. Cox, James L.; Schuessler, Richard B. und Boineau, John P. (2000): The Development of the Maze Procedure for the Treatment of Atrial Fibrillation, *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 12 [1], Seite 2-14.

52. Cox, James L.; Ad, Niv; Palazzo, Terry; Fitzpatrick, Steven ; Suyderhoud, Johann P.; DeGroot, Kerry W.; Pirovic, Eugen A.; Lou, Henry C.; Duvall, Weijia Z. und Kim, Young D. (2000): Current Status of the Maze Procedure for the Treatment of Atrial Fibrillation, *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 12 [1], Seite 15-19 .

53. Schumacher, Burghard und Lüderitz, Berndt (1999): Ablation von Vorhofflimmern: Was haben wir dazugelernt?, *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 10 [Suppl 2], Seite II/39-II/46.

54. Cannom, David S. (2000): Atrial Fibrillation: Nonpharmacologic Approaches, *The American Journal of Cardiology* 85 [10A], Seite 25D-35D.

55. Pappone, Carlo; Oreto, Giuseppe; Lamberti, Filippo; Vicedomini, Gabriele; Loricchio, Maria Luisa; Shpun, Shlomo; Rillo, Mariano; Calabrò, Maria Pia; Conversano, Andrea; Ben-Haim, Shlomo A.; Cappato, Riccardo und Chierchia, Sergio (1999): Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System, *Circulation* 100, Seite 1203-1208.

56. Ernst, Sabine; Schlüter, Michael; Ouyang, Feifan; Khanedani, Afsaneh; Cappato, Riccardo; Hebe, Joachim; Volkmer, Marius; Antz, Matthias und Kuck, Karl-Heinz (1999): Modification of the Substrate for Maintenance of Idiopathic Human Atrial Fibrillation: Efficacy of Radiofrequency Ablation Using Nonfluoroscopic Catheter Guidance, *Circulation* 100, Seite 2085-2092.

57. Haissaguerre, Michel; Jais, Pierre; Shah, Dipen C.; Takahashi, Atsushi; Hocini, Meleze; Quiniou, Gilles; Garrigue, Stéphane; Le Mouroux, Alain; Le Métayer, Philippe und Clémenty, Jacques (1998): Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins, *The New England Journal of Medicine* 339 [10], Seite 659-666.

58. Chen, Shih-Ann; Hsieh, Ming-Hsiung; Tai, Ching-Tai; Tsai, Chin-Feng; Prakash, V. S.; Yu, Wen-Chung und Hsu, Tsui-Lieh (1999): Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins: Electrophysiological Characteristics, Pharmacological Responses, and Effects of Radiofrequency Ablation, *Circulation* 100, Seite 1879-1886.

59. Pappone, Carlo; Rosanio, Salvatore; Oreto, Giuseppe; Tocchi, Monica; Gugliotta, Filippo; Vicedomini, Gabriele; Salvati, Adriano; Dicandia, Cosimo; Mazzone, Patrizio; Santinelli, Vincenzo; Gulletta, Simone und Chierchia, Sergio (2000): Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation, *Circulation* 102, Seite 2619-2628.

60. Wellens, Hein J. J. (2000): Pulmonary Vein Ablation in Atrial Fibrillation: Hype or Hope?, *Circulation* 102, Seite 2562-2564.

61. Hohnloser, Stefan H.; Kuck, Karl-Heinz; Lilienthal, Jürgen und for the PIAF Investigators (2000): Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial, *The Lancet* 356, Seite 1789-1794.
62. Wyse, D. G.; Waldo, A. L.; DiMarco, J. P.; Domanski, M. J.; Rosenberg, Y.; Schron, E. B.; Kellen, J. C.; Greene, H. L.; Mickel, M. C.; Dalquist, J. E. und Corley, S. D. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *N.Engl.J Med* 2002.Dec.5.;347.(23.):1825.-33. 347 [23], Seite 1825-1833.
63. Van Gelder, Isabelle C.; Hagens, V. E.; Bosker, H. A.; Kingma, J. H.; Kamp, O.; Kingma, T.; Said, S. A.; Darmanata, J. I.; Timmermans, A. J.; Tijssen, J. G. und Crijns, H. J. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation, *N.Engl.J Med* 2002.Dec.5.;347.(23.):1834.-40. 347 [23], Seite 1834-1840.
64. Carlsson, Jörg; Miketic, Sinisa; Windeler, Jürgen; Cuneo, Alessandro; Haun, Sebastian; Micus, Stefan; Walter, Sabine; Tebbe, Ulrich und for the STAF Investigators (2003): Randomized Trial of Rate-Control Versus Rhythm-Control in Persistent Atrial Fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) Study, *Journal of the American College of Cardiology* 41 [10], Seite 1690-1696.
65. Moe, Gordon K. (1962): On the Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation, *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 140, Seite 183-188.
66. Konings, Karen T. S.; Kirchhof, Charles J. H. J.; Smeets, Joep R. L. M.; Wellens, Hein J. J.; Penn, Olaf C. und Allessie, Maurits A. (1994): High-Density Mapping of Electrically Induced Atrial Fibrillation in Humans, *Circulation* 89 [4], Seite 1665-1680.
67. de Groot, Natasja M. S. und Allessie, Maurits A. (2001): Mapping of atrial fibrillation, *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 37 [3], Seite 383-392.
68. Nattel, Stanley; Li, D. und Yue, Lixia (2000): Basic Mechanisms of Atrial Fibrillation - Very New Insights into Very Old Ideas, *Annual Reviews Physiology* 62, Seite 51-77.
69. Ramdat Misier, Anand R.; Opthof, Tobias; Van Hemel, Norbert M.; Defauw, Jo J. A. M.; De Bakker, Jacques M. T.; Janse, Michiel J. und Van Capelle, Frans J. L. (1992): Increased Dispersion of "Refractoriness" in Patients With Idiopathic Paroxysmal Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 19, Seite 1531-1535.
70. Ogawa, Masahiro; Kumagai, Koichiro; Gondo, Naoki; Matsumoto, Naomichi; Suyama, Kazuhiro und Saku, Keijiro (2002): Novel Electrophysiologic Parameter of Dispersion of Atrial Repolarization: Comparison of Different Atrial Pacing Methods, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 13 [2], Seite 110-117.
71. Allessie, Maurits A.; Bonke, Felix I. M. und Schopman, Francien J. G. (1976): Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia: II. The Role of Nonuniform Recovery of Excitability in the Occurrence of Unidirectional Block, as Studied with Multiple Microelectrodes, *Circulation Research* 39 [2], Seite 168-177.
72. Cosio, Francisco G.; Palacios, José; Vidal, José M.; Cocina, Emilio G.; Gómez-Sánchez, Miguel A. und Tamargo, Luis (1983): Electrophysiologic Studies in Atrial Fibrillation: Slow Conduction of Premature Impulses: A Possible Manifestation of the Background for Reentry,

The American Journal of Cardiology 51, Seite 122-130.

73. Buxton, Alfred E.; Waxman, Harvey L.; Marchlinski, Francis E. und Josephson, Mark E. (1984): Atrial Conduction: Effects of Extrastimuli With and Without Atrial Dysrhythmias, The American Journal of Cardiology 54, Seite 755-761.

74. Spach, Madison M.; Dolber, Paul C. und Heidlage, J. Francis (1989): Interaction of Inhomogeneities of Repolarization With Anisotropic Propagation in Dog Atria: A Mechanism for Both Preventing and Initiating Reentry, Circulation Research 65, Seite 1612-1631.

75. Hnatkova, Katerina; Waktare, Johan E. P.; Murgatroyd, Francis D.; Guo, Xiaohua; Baiyan, Xie; Camm, A. John und Malik, Marek (1998): Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation, American Heart Journal 135, Seite 1010-1019.

76. Saksena, Sanjeev; Prakash, Atul; Krol, Ryszard B. und Shankar, Amit (1999): Regional Endocardial Mapping of Spontaneous and Induced Atrial Fibrillation in Patients With Heart Disease an Refractory Atrial Fibrillation, The American Journal of Cardiology 84, Seite 880- 889.

77. Schmitt, Claus; Ndrepepa, Gjin; Weber, Stefan; Schmieder, Sebastian; Weyerbrock, Sonja; Schneider, Michael; Karch, Martin R.; Deisenhofer, Isabel; Schreieck, Jürgen; Zrenner, Bernhard und Schömig, Albert (2002): Batrial Multisite Mapping of Atrial Premature Complexes Triggering Onset of Atrial Fibrillation, The American Journal of Cardiology 89, Seite 1381-1387.

78. Jais, Pierre; Haissaguerre, Michel; Shah, Dipen C.; Chouairi, Salah; Gencel, Laurent; Hocini, Meleze und Clementy, Jacques (1997): A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation, Circulation 95, Seite 572-576.

79. Wijffels, Maurits C. E. F.; Kirchhof, Charles J. H. J.; Dorland, Rick und Allesie, Maurits A. (1995): Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats, Circulation 92, Seite 1954-1968.

80. Morillo, Carlos A.; Klein, George J.; Jones, Douglas L. und Guiraudon, Colette M. (1995): Chronic Rapid Atrial Pacing: Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial Fibrillation, Circulation 91, Seite 1588-1595.

81. Fareh, Samir; Villemaire, Christine und Nattel, Stanley (1998): Importance of Refractoriness Heterogeneity in the Enhanced Vulnerability to Atrial Fibrillation Induction Caused by Tachycardia-Induced Atrial Electrical Remodeling, Circulation 98, Seite 2202-2209.

82. Fynn, Simon P.; Todd, Derick M.; Hobbs, W. Julian C.; Armstrong, K. L. und Garratt, Clifford J. (2001): Role of dispersion of atrial refractoriness in the recurrence of clinical atrial fibrillation: A manifestation of atrial electrical remodeling in humans?, European Heart Journal 22 [19], Seite 1822-1834.

83. Nattel, Stanley (2002): New ideas about atrial fibrillation 50 years on, Nature 415, Seite 219-226.

84. Allesie, Maurits A.; Ausma, Jannie und Schotten, Ulrich (2002): Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation, Cardiovascular Research 54, Seite 230-246.

85. Everett, Thomas H.; Li, Hui; Mangrum, J. Michael; McRury, Ian D.; Mitchell, Mark A.; Redick, Jan A. und Haines, David E. (2000): Electrical, Morphological, and Ultrastructural Remodeling and Reverse Remodeling in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation,

Circulation 102, Seite 1454-1460.

86. Wijffels, Maurits C. E. F.; Kirchhof, Charles J. H. J.; Dorland, Rick; Power, John und Allesie, Maurits A. (1997): Electrical Remodeling due to Atrial Fibrillation in Chronically Instrumented Conscious Goats: Roles of Neurohumoral Changes, Ischemia, Atrial Stretch, and High Rate of Electrical Activation, *Circulation* 96, Seite 3710-3720.

87. Sutton, R. und Bourgeois, I. (1996): Cost benefit analysis of single and dual chamber pacing for sick sinus syndrom and atrioventricular block: An economic sensitivity analysis of the literature, *European Heart Journal* 17, Seite 574-582.

88. Andersen, Henning R.; Nielsen, Jens C.; Thomsen, Poul E. B.; Thuesen, Leif; Mortensen, Peter T.; Vesterlund, Thomas und Pedersen, Anders K. (1997): Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome, *The Lancet* 350, Seite 1210-1216.

89. Skanes, Allan C.; Krahn, Andrew D.; Yee, Raymond; Klein, George J.; Conolly, Stuart J.; Kerr, Charles R.; Gent, Michael; Thorpe, Kevin E.; Roberts, Robin S. und for the CTOPP Investigators (2001): Progression to Chronic Atrial Fibrillation After Pacing: The Canadian Trial of Physiologic Pacing, *Journal of the American College of Cardiology* 38 [1], Seite 167-172.

90. Lamas, Gervasio A.; Lee, Kerry L.; Sweeney, Michael O.; Silvermann, Russell; Leon, Angel; Yee, Raymond; Marinchak, Roger A.; Flaker, Greg C.; Schron, Eleanor; Orav, E. John; Hellkamp, Anne S.; Goldmann, Lee und for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction (2002): Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing For Sinus-Node Dysfunction, *The New England Journal of Medicine* 346 [24], Seite 1854-1862.

91. Hobbs, W. Julian C.; Fynn, Simon P.; Todd, Derick M.; Wolfson, Peter; Galloway, Mike und Garratt, Clifford J. (2000): Reversal of Atrial Electrical Remodeling After Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation in Humans, *Circulation* 101, Seite 1145-1151.

92. Coumel, P.; Friocourt, P.; Mugica, J.; Attuel, P. und Leclercq, J. F. (1983): Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by pacing at 90/minute: experience with 6 cases., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 6 [3], Seite 552-560.

93. Garrigue, Stéphane; Barold, S. S.; Cazeau, S.; Gencel, L.; Jais, Pierre; Haissaguerre, Michel und Clementy, Jacques (1998): Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21 [9], Seite 1751-1759.

94. Schrepf, R. und Lindlbauer, R. (1999): Ist die Overdrive-Stimulation in Ruhe protektiv gegen Vorhofflimmern? Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Cross-over Studie bei 94 Patienten (abstr), *Zeitschrift für Kardiologie* 88 Suppl. 1, Seite 548 .

95. Funck, R. C.; Adamec, R.; Lurje, L.; Capucci, Alessandro; Ritter, P.; Shekan, D.; Slegers, L. C.; Tavernier, R.; Ishikawa, T. und PROVE Study Group (2000): Atrial overdriving is beneficial in patients with atrial arrhythmias: first results of the PROVE Study., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 23 [11], Seite 1891-1893.

96. Gillis, Anne M.; Wyse, D. George; Conolly, Stuart J.; Dubuc, Marc; Philippon, Francois; Yee, Raymond; Lacombe, Pierre; Rose, M. Sarah; Kerr, Charles R. und for the Atrial Pacing Periablation for Prevention of Paroxysmal Atrial Fibrillation (PA3) Study Investigators (1999):

Atrial Pacing Periablation for Prevention of Paroxysmal Atrial Fibrillation, *Circulation* 99, Seite 2553-2558.

97. Gillis, Anne M.; Conolly, Stuart J.; Lacombe, Pierre; Philippon, Francois; Dubuc, Marc; Kerr, Charles R.; Yee, Raymond; Rose, M. Sarah; Newman, David; Kavanagh, Katherine M.; Gardner, Martin J.; Kus, Teresa; Wyse, D. George und for the Atrial Pacing Periablation for Prevention of Paroxysmal Atrial Fibrillation (PA3) Study Investigators (2000): Randomized Crossover Comparison of DDDR Versus VDD Pacing After Atrioventricular Junction Ablation for Prevention of Atrial Fibrillation, *Circulation* 102, Seite 736-741.

98. Levy, Terry; Walker, Stuart; Rex, S. und Paul, V. (2000): Does atrial overdrive pacing prevent paroxysmal atrial fibrillation in paced patients?, *International Journal of Cardiology* 75, Seite 91-97.

99. Ward, K. J.; Willett, J. E.; Bucknall, C.; Gill, J. S. und Kamalvand, K. (2001): Atrial arrhythmia suppression by atrial overdrive pacing: pacemaker Holter assessment, *Europace* 3, Seite 108-114.

100. Lam, C. T. F.; Lau, Chu-Pak; Leung, S.-K.; Tse, Hung-Fat; Lee, K. L. F.; Tang, M.-O. und Tsang, V. (2000): Efficacy and tolerability of continuous overdrive atrial pacing in atrial fibrillation, *Europace* 2, Seite 286-291.

101. Ricci, Renato; Santini, Massimo; Puglisi, Andrea; Azzolini, Paolo; Capucci, Alessandro; Pignalberi, Carlo; Boriani, Guiseppe; Botto, Gian Luca; Spampinato, Andrea; Bellocchi, Fulvio; Proclemer, Alessandro; Grammatico, Andrea und de Seta, Francesco (2001): Impact of Consistent Atrial Pacing Algorithm on Premature Atrial Complex Number and Paroxysmal Atrial Fibrillation Recurrences in Brady-Tachy Syndrome: A Randomized Prospective Cross Over Study, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 5, Seite 33-44.

102. Padeletti, Luigi; Pürerfellner, Helmut; Adler, Stuart W.; Waller, Theodore J.; Harvey, Mark; Horvitz, Lewis; Holbrook, Reece; Kempen, Kitty; Mugglin, Andrew; Hettrick, Douglas A. und for the Worldwide ASPECT Investigators (2003): Combined Efficacy of Atrial Septal Lead Placement and Atrial Pacing Algorithms for Prevention of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14, Seite 1189-1195.

103. Carlson, M. D.; Ip, J.; Messenger, J.; Beau, S.; Kalbfleisch, S.; Gervais, P.; Cameron, D. A.; Duran, A.; Val-Mejias, J.; Mackall, J.; Gold, M. und Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) Investigators (2003): A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation - results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT)., *Journal of the American College of Cardiology* 42 [4], Seite 627-633.

104. Papageorgiou, Panos; Monahan, Kevin; Boyle, Noel G.; Seifert, Mark J.; Beswick, Philippa; Zebede, Joseph; Epstein, Laurence M. und Josephson, Mark E. (1996): Site-Dependent Intra-Atrial Conduction Delay: Relationship to Initiation of Atrial Fibrillation, *Circulation* 94 [3], Seite 384-389.

105. Papageorgiou, Panos; Anselme, Frédéric; Kirchhof, Charles J. H. J.; Monahan, Kevin; Rasmussen, Carl A. F.; Epstein, Laurence M. und Josephson, Mark E. (1997): Coronary Sinus Pacing Prevents Induction of Atrial Fibrillation, *Circulation* 96, Seite 1893-1898.

106. Padeletti, Luigi; Porciani, Maria Cristina; Michelucci, Antonio; Colella, Andrea; Ticci, Pietro; Vena, Silvio; Costoli, Alessandro; Ciapetti, Cristina; Pieragnoli, Paolo und Gensini, Gian Franco (1999): Interatrial septum pacing: A new approach to prevent recurrent atrial fibrillation., *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 3, Seite 35-43.
107. Prakash, Atul, Saksena, Sanjeev, Ziegler, Paul, Nanda, Navin, and and DAPPAF Investigators (8-5-2002):Improvement in Left Atrial Flow Velocity and Reduced Atrial and Ventricular Dimensions during Dual Site Right Atrial Pacing Correlate with Increasing Freedom from Atrial Fibrillation San Diego.
108. Katsivas, Apostolos G.; Manolis, Athanasios G.; Lazaris, E.; Vassilopoulos, C. und Louvros, N. E. (1998): Atrial septal pacing to synchronize atrial depolarization in patients with delayed interatrial conduction., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21 [11], Seite 2220-2225.
109. Bailin, Steven J.; Adler, Stuart W. und Giudici, Michael (2001): Prevention of Chronic Atrial Fibrillation by Pacing in the Region of Bachmann's Bundle: Results of a Multicenter Randomized Trial, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 12 [8], Seite 912-917.
110. Becker, Rüdiger; Klinkott, Reinhard; Bauer, Alexander; Senges, Julia C.; Schreiner, Kirsten D.; Voss, Frederik; Kuebler, Wolfgang und Schoels, Wolfgang (2000): Multisite Pacing for Prevention of Atrial Tachyarrhythmias: Potential Mechanisms, *Journal of the American College of Cardiology* 35, Seite 1939-1946.
111. Prakash, Atul; Delfaut, Philippe; Krol, Ryszard B. und Saksena, Sanjeev (1998): Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation, *The American Journal of Cardiology* 82, Seite 1197-1204.
112. Wood, Mark A.; Mangano, Robert A.; Schieken, Richard M.; Baumgarten, Clive M.; Simpson, Pippa M. und Ellenbogen, Kenneth A. (1996): Modulation of Atrial Repolarization by Site of Pacing in the Isolated Rabbit Heart, *Circulation* 94, Seite 1465-1470.
113. Daubert, Jean-Claude; Mabo, Philippe; Berder, Véronique; Gras, D. und Leclercq, Christophe (1994): Atrial Tachyarrhythmias Associated with High Degree Interatrial Conduction Block: Prevention by Permanent Atrial Resynchronisation, *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 4 [1], Seite 35-44.
114. Revault d'Allonnes, Gilles; Pavin, Dominique; Leclercq, Christophe; Ecke, Jean-Emmanuel; Jauvert, Gael; Mabo, Philippe und Daubert, Jean-Claude (2000): Long-Term Effects of Batrial Synchronous Pacing to Prevent Drug-Refractory Atrial Tachyarrhythmia: A Nine-Year Experience, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 11 [10], Seite 1081-1091.
115. Mabo, Philippe; Paul, V.; Jung, W.; Clémenty, J.; Bouhour, A. und Daubert, Jean-Claude (1999): Batrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYNBIAPACE Study (abstr.), *European Heart Journal* 20, Seite 4-4.
116. Levy, Terry; Walker, Stuart; Rochelle, Julie und Paul, Vince (1999): Evaluation of Batrial Pacing, Right Atrial Pacing, and No Pacing in Patients With Drug Refractory Atrial Fibrillation, *The American Journal of Cardiology* 84, Seite 426-429.
117. Witte, J.; Reibis, R.; Bondke, H. J. und Baumann, G. (1999): Batrial pacing as an effective therapy of lone atrial fibrillation (abstr.), *European Heart Journal* 20, Seite 4-4.

118. Saksena, Sanjeev; Prakash, Atul; Hill, Michael; Krol, Ryszard B.; Munsif, Anand N.; Mathew, Philip P. und Mehra, Rahul (1996): Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing, *Journal of the American College of Cardiology* 28 [3], Seite 687-694.
119. Yu, Wen-Chung; Chen, Shih-Ann; Tai, Ching-Tai; Feng, An-Ning und Chang, Mau-Song (1997): Effects of Different Atrial Pacing Modes on Atrial Electrophysiology: Implicating the Mechanisms of Batrial Pacing in Prevention of Atrial Fibrillation, *Circulation* 96, Seite 2992-2996.
120. Delfaut, Philippe; Saksena, Sanjeev; Prakash, Atul und Krol, Ryszard B. (1998): Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention, *Journal of the American College of Cardiology* 32 [7], Seite 1900-1908.
121. Page, Richard L.; Wilkinson, William E.; Clair, Walter K.; McCarthy, Elisabeth A. und Pritchett, Edward L. C. (1994): Asymptomatic Arrhythmias in Patients With Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation and Paroxysmal Supraventricular Tachycardia, *Circulation* 89, Seite 224-227.
122. Mehra, Rahul; Kaemmerer, William F. und Fitts, Stephanie M. (2000): Multisite Pacing for AF Managment - Technical and Clinical Challenges, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 4, Seite 69-79.
123. Wiegand, Uwe K. H.; Schier, H.; Bode, Frank; Brandes, A. und Potratz, Jürgen (1998): Should unipolar leads be implanted in the atrium? A Holter electrocardiographic comparison of threshold adapted unipolar and high sensitive bipolar sensing., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21 [8], Seite 1601-1608.
124. Sachs, Lothar (1999): *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*, 9. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, ISBN: 3-540-65371-6.
125. Trampisch, Hans J.; Windeler, Jürgen; Ehle, Bernhard und Lange, Stefan (2000): *Medizinische Statistik*, 2.,überarb. und aktualisierte Aufl. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, ISBN: 3-540-66824-1.
126. Trampisch, Hans J.; Windeler, Jürgen; Ehle, Bernhard und Lange, Stefan (2000): *Medizinische Statistik*, 2.,überarb. und aktualisierte Aufl. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, ISBN: 3-540-66824-1.
127. Hüsler, Jürg und Zimmermann, Heinz (1996): *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*, 2.,ergänzte Aufl. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle.
128. Ramdat Misier, Anand R.; Beukema, Willem P.; Luttikhuis, Henk A. Oude und Willems, Roger (2000): Multisite Atrial Pacing: An Option for Atrial Fibrillation Prevention? Preliminary Results of the Dutch Dual-Site Right Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation Study, *The American Journal of Cardiology* 86(suppl), Seite 20K-24K.
129. Levy, Terry; Walker, Stuart; Rex, S.; Rochelle, Julie und Paul, Vince (2001): No incremental benefit of multisite atrial pacing compared with right atrial pacing in patients with drug refractory paroxysmal atrial fibrillation, *Heart* 85, Seite 48-52.

130. Saksena, Sanjeev; Prakash, Atul; Ziegler, Paul; Hummel, John D.; Friedman, Paul A.; Plumb, Vance J.; Wyse, D. George; Johnson, Eric; Fitts, Stephanie M.; Mehra, Rahul und and DAPPAF Investigators (2002): Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 40 [6], Seite 1140-1150.
131. Delfaut, Philippe; Prakash, Atul; Giorgberidze, Irakli; Munsif, Anand N.; Mathew, Philip P.; Krol, Ryszard B. und Saksena, Sanjeev (1997): The role of pacemaker therapy in the prevention of atrial fibrillation, *Seminars in Interventional Cardiology* 2, Seite 219-225.
132. Friedman, Paul A.; Hill, Michael R. S.; Hammill, Stephen C.; Hayes, David L. und Stanton, Marshall S. (1998): Randomized Prospective Pilot Study of Long-Term Dual-Site Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation, *Mayo Clinic Proceedings* 73, Seite 848-854.
133. Boccadamo, Roberto; Di Belardino, Natale; Mammucari, Agostino und Boccadamo, Valentina (2002): Dual Site Right Atrial Pacing in the Prevention of Symptomatic Atrial Fibrillation Refractory to Drug Therapy and Unrelated to Sinus Bradycardia, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 6, Seite 141-147.
134. Fitts, Stephanie M.; Hill, Michael R. S.; Mehra, Rahul; Friedman, Paul A.; Hammill, Stephen C.; Kay, G. Neal; Prakash, Atul; Webb, Charles und Saksena, Sanjeev (1998): Design and Implementation of the Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (DAPPAF) Clinical Trial, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2, Seite 139-144.
135. Prakash, Atul; Saksena, Sanjeev; Hill, Michael; Krol, Ryszard B.; Munsif, Anand N.; Giorgberidze, Irakli; Mathew, Philip P. und Mehra, Rahul (1997): Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 29 [5], Seite 1007-1014.
136. Kale, M. und Bennett, D. H. (2002): Atrial septal pacing in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs, *International Journal of Cardiology* 82, Seite 167-175.
137. Padeletti, Luigi; Pieragnoli, Paolo; Ciapetti, Cristina; Colella, Andrea; Musilli, Nicola; Porciani, Maria Cristina; Ricci, Renato; Pignalberi, Carlo; Santini, Massimo; Puglisi, Andrea; Azzolini, Paolo; Spampinato, Andrea; Martelli, Moira ; Capucci, Alessandro; Boriani, Guiseppe; Botto, Gian Luca und Proclemer, Alessandro (2001): Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia, *American Heart Journal* 142, Seite 1047-1055.
138. Israel, Carsten W.; Hügl, Burkhard; Unterberg, Christina; Lawo, Thomas; Kennis, Ingrid; Hettrick, Douglas A.; Hohnloser, Stefan H. und on behalf of the AT500 Verification Study Investigators (2001): Pace-Termination and Pacing for Prevention of Atrial Tachyarrhythmias: Results from a Multicenter Study with an Implantable Device for Atrial Therapy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 12 [10], Seite 1121-1128.
139. Wyse, D. George (2002): Selection of Endpoints in Atrial Fibrillation Studies, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 13 (suppl), Seite S47-S52.
140. Kaemmerer, William F.; Rose, M. Sarah und Mehra, Rahul (2001): Distribution of Patient's

Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia Episodes: Implications for Detection of Treatment Efficiency, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 12 [2], Seite 121-130.

141. Neuzner, Jörg; Sperzel, J.; Pitschner, H. F.; Schwarz, T.; Ehrlich, W.; Schulte, B. und Haberbosch, W. (1999): Bipolar atrial sensing thresholds in sinus rhythm and atrial tachyarrhythmias: A comparative analysis in patients with DDDR pacemakers, *Europace* 1, Seite 135-139.

142. Lewalter, Thorsten; Schimpf, R.; Kulik, D.; Wolpert, C.; Jung, W. und Lüderitz, Berndt (2000): Comparison of spontaneous atrial fibrillation electrogram potentials with the P-wave electrogram amplitude in dual chamber pacing with unipolar atrial sensing, *Europace* 2, Seite 136-140.

143. Seidl, K.; Meisel, E.; VanAgt, E.; Ottenhoff, F.; Hess, M.; Hauer, B.; Zahn, R. und Senges, J. (1998): Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias?, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21 [4], Seite 694-700.

144. Plummer, C. J.; Henderson, S.; Gardener, L. und McComb, J. M. (2001): The use of permanent pacemakers in the detection of cardiac arrhythmias, *Europace* 3, Seite 229-232.

145. Wood, Mark A.; Ellenbogen, Kenneth A.; Dinsmoor, D.; Hess, M. und Markowitz, T. (2000): Influence of autothreshold sensing and sinus rate on mode switching algorithm behavior, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 23 [10], Seite 1473-1478.

146. Wiegand, Uwe K. H.; Bode, Frank; Peters, W.; Haase, H.; Bonnemeier, H.; Katus, H. A. und Potratz, Jürgen (2000): Efficiency and safety of bipolar sensing with high atrial sensitivity in dual chamber pacemakers., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 23 [4], Seite 427-433.

147. Kantharia, Bharat K.; Wilbur, Sabrina L.; Padder, Farooq A.; Pennington III, Joseph C.; Samuels, Fania L.; Movsowitz, Colin M.; Hessen, Scott E.; Saari, Christine und Kutalek, Steven P. (2001): Effect of Different Location of Atrial Lead Position on Nearfield and Farfield Electrograms in Dual Chamber Pacemaker-Defibrillators, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 5, Seite 59-66.

148. Fröhlig, Gerd; Helwani, Zarah; Kusch, Oliver; Berg, Monika und Schieffer, Herman (1999): Bipolar ventricular far-field signals in the atrium., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 22 [11], Seite 1604-1613 .

149. Fitts, Stephanie M.; Hill, Michael; Mehra, Rahul und Gillis, Anne M. (2000): High rate atrial tachyarrhythmia detections in implantable pulse generators: low incidence of false-positive detections. The PA Clinical Trial Investigators., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 23 [7], Seite 1080-1086.

150. Leung, S.-K.; Lau, Chu-Pak; Lam, C. T. F.; Tse, Hung-Fat; Tang, M.-O.; Chung, F. und Ayers, Gregory M. (1998): Programmed atrial sensitivity: a critical determinant in atrial fibrillation detection and optimal automatic mode switching., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 21 [11], Seite 2214-2219.

151. Leclercq, J. F.; De Sisti, A.; Fiorello, P.; Halimi, F.; Manot, S. und Attuel, P. (2000): Is dual site better than single site atrial pacing in the prevention of atrial fibrillation?, *Pacing and Clinical*

Electrophysiology 23 [12], Seite 2101-2107.

152. Lau, Chu-Pak; Tse, Hung-Fat; Yu, Cheuk-Man; Teo, Wee-Siong; Kam, Ruth; Ng, Khen-Siang; Huang, Stephen Shoei K.; Lin, Jiunn-Lee; Fitts, Stephanie M.; Hettrick, Douglas A. und Hill, Michael R. S. (2001): Dual-Site Atrial Pacing for Atrial Fibrillation in Patients Without Bradycardia, *The American Journal of Cardiology* 88, Seite 371-375.

153. Murgatroyd, Francis D. (2002): Pills and Pulses: Hybrid Therapy for Atrial Fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 13 (suppl), Seite S40-S46.

154. Diker, Erdem; Özdemir, Murat; Aydogdu, Sinan; Tezcan, U. Kemal; Korkmaz, Sule; Kütük, Emine und Göksel, Siber (1998): Dispersion of repolarization in paroxysmal atrial fibrillation, *International Journal of Cardiology* 63, Seite 281-286.

155. Saksena, Sanjeev; Giorgberidze, Irakli; Mehra, Rahul; Hill, Michael; Prakash, Atul; Krol, Ryszard B. und Mathew, Philip (1999): Electrophysiology and Endocardial Mapping of Induced Atrial Fibrillation in Patients With Spontaneous Atrial Fibrillation, *The American Journal of Cardiology* 83, Seite 187-193.

156. Timmermans, Carl; Lévy, Samuel; Ayers, Gregory M.; Jung, Werner; Jordaens, Luc; Rosenqvist, Marten; Thibault, Bernard; Camm, John; Rodriguez, Luz-Maria und Wellens, Hein J. J. (2000): Spontaneous Episodes of Atrial Fibrillation After Implantation of the Metrix Atrioverter: Observations on Treated and Nontreated Episodes, *Journal of the American College of Cardiology* 35 [6], Seite 1428-1433.

157. Yu, Wen-Chung; Tsai, Chin-Feng; Hsieh, Ming-Hsiung; Chen, C. C.; Tai, Ching-Tai; Ding, Yu-An; Chang, Mau-Song und Chen, Shih-Ann (2000): Prevention of the initiation of atrial fibrillation: mechanism and efficiency of different atrial pacing modes., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 23 [3], Seite 373-379.

158. Becker, Rüdiger; Senges, Julia C.; Bauer, Alexander; Schreiner, Kirsten D.; Voss, Frederik; Kuebler, Wolfgang und Schoels, Wolfgang (2002): Suppression of atrial fibrillation by multisite and septal pacing in a novel experimental model, *Cardiovascular Research* 54, Seite 476- 481.

159. Manolis, Athanasios G.; Katsivas, Apostolos G.; Vassilopoulos, C.; Koutsogeorgis, D. und Louvros, N. E. (2002): Prevention of atrial fibrillation by inter-atrial septum pacing guided by electrophysiological testing, in patients with delayed interatrial conduction, *Europace* 4, Seite 165-174.

160. Goel, Brij G. und Han, Jaok (1970): Atrial Ectopic Activity Associated with Sinus Bradycardia, *Circulation* 42, Seite 853-858.

161. Han, Jaok; Millet, David; Chizzonitti, Barbara und Moe, Gordon K. (1966): Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate, *American Heart Journal* 71 [4], Seite 481-487.

162. De Sisti, A.; Attuel, P.; Manot, S.; Fiorello, P.; Halimi, F. und Leclercq, J. F. (2000): Electrophysiological determinants of atrial fibrillation in sinus node dysfunction despite atrial pacing, *Europace* 2, Seite 304-311.

163. Sparks, Paul B.; Mond, Harry G.; Vohra, Jitendra K.; Jayaprakash, Shenthur und Kalman,

Jonathan M. (1999): Electrical Remodeling of the Atria Following Loss of Atrioventricular Synchrony: A Long-Term Study in Humans, *Circulation* 100 [18], Seite 1894-1900.

164. Sweeney, Michael O.; Hellkamp, Anne S.; Ellenbogen, Kenneth A.; Greenspon, Arnold J.; Freedman, Roger A.; Lee, Kerry L.; Lamas, Gervasio A. und for the MODe Selection Trial (MOST) Investigators (2003): Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction, *Circulation* 107, Seite 2932 -2937.

165. Nielsen, Jens C.; Kristensen, Lene; Andersen, Henning R.; Mortensen, Peter T.; Pedersen, Ole L. und Pedersen, Anders K. (2003): A Randomized Comparison of Atrial and Dual-Chamber Pacing in 177 Consecutive Patients with Sick Sinus Syndrome: Echocardiographic and Clinical Outcome, *Journal of the American College of Cardiology* 42, Seite 614-623.

166. Ho, P. C.; Tse, Hung-Fat; Lau, Chu-Pak; Hettrick, Douglas A. und Mehra, Rahul (2000): Effects of different atrioventricular intervals during dual-site right atrial pacing on left atrial mechanical function: Pacing and Clinical Electrophysiology 23 [11], Seite 1748-1751.

167. Kurz, David J.; Naegeli, Barbara; Kunz, Martin; Genoni, Michele; Niederhauser, Urs und Bertel, Osmund (1999): Epicardial, biatrial synchronous pacing for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery., *Pacing and Clinical Electrophysiology* 22 [5], Seite 721-726.

168. Prakash, Atul; Saksena, Sanjeev und Krol, Ryszard B. (2001): Dual Site Atrial Pacing Is Effective for Atrial Fibrillation Prevention in Patients With and Without Atrial Conduction Delay (abstr), *Journal of the American College of Cardiology* 37 (suppl), Seite 95A.

169. Saksena, Sanjeev, Boccadamo, Roberto, Prakash, Atul, Di Belardino, Natale, Mammucari, Agostino, and Filipecki, Artur (8-5-2002): Long-Term Outcome of Patients with Refractory Atrial Fibrillation without Primary Bradycardia Managed with Dual Site Right Atrial Pacing and Antiarrhythmic Drugs San Diego.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar, alle benutzten Hilfsmittel und Literaturstellen sind vollständig angegeben.

Lars Gerhardt

Ich möchte allen danken, die mir bei meinem bisherigen Werdegang im allgemeinen und bei der Erstellung dieser Dissertation im besonderen mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Ganz besonders danke ich Dr. Butter und Dr. Stockburger für die intensive Betreuung der Arbeit. Danke auch an meine Familie für die Unterstützung und das Korrekturlesen.

Vor allen anderen gilt mein Dank den Patienten der DUSTI-Studie, die durch Ihre uneigennützige Bereitschaft zur Mitarbeit diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

Lars Gerhardt, Ebnetstraße 14/1, 72336 Balingen

Geburtstag/-ort: 12.11.1975 in Frankfurt/Oder

Eltern: Ursula Gerhardt, geb. Riegel
Reinhard Gerhardt

Schulische Ausbildung: 1982 Einschulung in POS 'Bertolt Brecht' Seelow
1990 Wechsel an die Spezialschule mathematisch-naturwissenschaftlich-technischer Richtung 'Carl Friedrich Gauß' Frankfurt/Oder
1995 Abitur

Berufliche Tätigkeit: 07/95 - 12/95 Zeitarbeit bei Fa. IDEO Frankfurt/Oder
seit 01/96 Soldat auf Zeit, Laufbahn zum Sanitätsoffizier
10/96 - 12/02 Beurlaubung zum Medizinstudium
01/03 - 06/04 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Chirurgie im Bundeswehrkrankenhaus Berlin
01.07.04 Approbation als Arzt
07/04 - 02/05 Assistenzarzt auf der Chirurgischen Intensivstation der Charité, Campus Virchow
02/05 - 05/05 Arzt in der Abteilung für Chirurgie im Bundeswehrkrankenhaus Berlin
06/05 - dato Tätigkeit als Truppenarzt in der Sanitätsstaffel Meßstetten

Medizinstudium: 01.10.1996 Aufnahme des Medizinstudiums an der Humboldt-Universität zu Berlin
19.08.98 Ärztliche Vorprüfung
31.08.99 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
20.09.01 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.12.02 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.12.02 Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufs als Arzt im Praktikum